

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en los niños

Norberto Sotelo-Cruz*

Departamento de Medicina y Ciencias de la Salud Universidad de Sonora, Hospital Infantil del Estado de Sonora, México

Resumen

*El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), manifestados en la mayoría de los casos como una reacción cutánea a medicamentos, constituyen un mismo espectro clínico, con diferente grado de epidermolisis; ambas entidades se distinguen por la severidad y extensión de las lesiones en piel; pueden afectarse, además, mucosas, ojos, vías respiratorias, sistema digestivo y tracto urogenital; el evento ocurre anualmente en dos casos/1,000,000; en los niños se presenta en aproximadamente el 20% del total, y ambas son consideradas entidades potencialmente mortales. Hasta el momento actual la fisiopatología exacta no ha sido completamente aclarada, no obstante que el SSJ fue identificado hace 89 años. En su génesis se invoca un mecanismo mediado inmunológicamente, que involucra linfocitos citotóxicos, citocinas y Fas-ligandos en la apoptosis de queratinocitos; se han identificado también, en algunos grupos raciales, marcadores genéticos (antígeno leucocitario humano [HLA]-B*1502, HLA-B*5801), relacionados con susceptibilidad específica a algunos fármacos como carbamacepina y alopurinol. En niños no existen criterios uniformes de clasificación para severidad de las lesiones, ni para el tratamiento, no obstante recientemente los autores coinciden en mejor evolución de los pacientes con el uso de inmunoglobulina intravenosa.*

PALABRAS CLAVE: Síndrome de Stevens-Johnson. Necrólisis epidérmica tóxica. Inmunoglobulina intravenosa.

Abstract

*The Stevens-Johnson syndrome (SJS) and the toxic epidermal necrolysis (TEN) are clinical conditions manifesting as adverse cutaneous reaction to drugs in majority of cases, constituting the same clinical spectrum, differing only in the severity of epidermolysis; both conditions are distinguished by their severity and extensiveness of skin lesions; it can also involve mucous membranes of eyes, respiratory, digestive and urogenital tracts. Two per 1,000,000 are affected annually, among them approximately 20% are children and both of them are considered as potentially fatal medical emergency conditions. Even though the condition was described 89 years ago, until now the exact pathophysiology has not been completely explained. An immune-mediated mechanism has been implicated in its origin, which involves cytotoxic lymphocytes, cytokines, Fas-ligand in keratinocyte apoptosis; genetic makers also has been identified in some racial groups (HLA-B*1520, HLA-B*5801) in relationship with specific susceptibility to certain drugs such as carbamazepine, allopurinol. In children there are no uniform criteria for classification of the skin lesions, neither for the treatment, however recently the authors describe better response of the patients with use intravenous immunoglobulin (IGIV).*

KEY WORDS: Stevens-Johnson syndrome. Toxic epidermal necrolysis. Intravenous immunoglobulin.

Correspondencia:

*Norberto Sotelo Cruz

Ovalo Cuauhtémoc Sur, 9

Col. Modelo, C.P. 83190, Hermosillo, Son.

E-mail: nsotelo@guaymas.uson.mx

Fecha de recepción en versión modificada: 23-01-2012

Fecha de aceptación: 25-04-2012

Introducción

El SSJ fue descrito en 1922, en dos niños, como un síndrome mucocutáneo agudo, con conjuntivitis, estomatitis severa, necrosis extensa en mucosas y maculas purpúreas en piel: en 1956 se describen cuatro pacientes con lesiones cutáneas más extensas con áreas de necrosis y desprendimiento de la piel, que fue denominada como NET^{1,2}. El SSJ y la NET son dos entidades que potencialmente constituyen una amenaza para la vida; ambas forman parte de un mismo espectro clínico, cuyas manifestaciones iniciales son inespecíficas; la característica principal para diferenciarlas es la extensión y gravedad de las lesiones en piel, mismas que en la NET; suele ser mayor del 30%, aunque se han descrito cuadros traslapados entre el SSJ y la NET³.

El SSJ y la NET son padecimientos cuya incidencia exacta anual en el mundo es desconocida, aunque se estima que se presentan cada año de 1-2 casos/millón, pero también se han citado de 4.3-10 casos/millón de habitantes; en 20% se trata de niños y adolescentes.

El SSJ es idiopático en menos del 5% de los casos, y entre el 5-20% puede ser desencadenado por infecciones tales como *Mycoplasma pneumoniae*, virus (Coxsackie, Influenza, Epstein-Barr, VIH, herpes simples), bacterias (estreptococo β -hemolítico, grupo A), micobacterias y difteria, Rickettsia; varios fármacos (sulfas, ampicilina, penicilina, amoxicilina, cefalosporina, eritromicina, griseofulvina, cloranfenicol, antituberculosos, ciprofloxacina, difenilhidantoína, fenobarbital, carbamacepina, ácido valproico, alopurinol, naproxeno, ibuprofeno, oxicanes, acetaminofén (antiinflamatorios no esteroideos [AINE]), algunas vacunas (antivaricela, antisarampión y rubéola, antihepatitis B), aunque éstas en un menor número de reportes; sin embargo la gran cantidad de vacunas aplicadas en el mundo y sus notables beneficios hacen insignificante la acción de éstas como causantes de SSJ/NET; también neoplasias (carcinomas, linfomas) pueden conducir a esta enfermedad^{4,8}.

En la fisiopatogenia, se ha identificado un proceso inflamatorio agudo consecutivo a la acción de complejos inmunes mediados por hipersensibilidad, y resulta ser la forma clínica más notable, conociéndose como SSJ típico; éste incluye lesiones en piel y membranas mucosas, pudiendo involucrar conjuntiva ocular, mucosa oral, nasal, vaginal, uretral y área perianal; en las manifestaciones más graves se afecta tracto respiratorio, con lesión del epitelio traqueobronquial y menos

frecuentemente del epitelio intersticial; la variante conocida como NET, que es expresión más severa del mismo SSJ y constituye la forma más grave, con evolución a zonas de necrosis tanto en piel como en epitelio respiratorio, y se le asocia con mortalidad hasta de 30%.

Actualmente existen recomendaciones terapéuticas que varían de acuerdo con la gravedad, incluidos la administración de líquidos, similar al paciente con quemaduras, cuidados intensivos, nutrición enteral, corticoides, γ -globulinas y tratamiento tópico.

En este trabajo de revisión se pretende ofrecer una visión actualizada del SSJ y la NET en pacientes de edad pediátrica.

Aspectos epidemiológicos

En SSJ y NET, la incidencia anual se describe entre 1-4 casos/1,000,000 de habitantes, aunque hay series descritas en ciudades europeas que citan de 4,3-10/1,000.000^{4,8,9}; se estima que en 20% del total de casos corresponden a pacientes en edades pediátricas.

La mayoría de los casos en todas las edades corresponden a pacientes que han recibido medicamentos que potencialmente inducen a SSJ o a NET, aunque aún se presentan casos sin una causa plausiblemente identificada. Por otro lado, es cada vez más frecuente el reporte de pacientes adultos con infección por VIH que desarrollan SSJ, registrándose al menos 1 caso/año en población portadora de VIH, algunos autores citan hasta 15 casos/año; de éstos sólo entre 15-20% pueden ser atribuidos al uso de medicamentos^{4,10-12}; también se presenta en pacientes con cáncer sometidos a radioterapia¹³. En otros casos asociado a lupus eritematoso y en pacientes con anemia aplásica postrasplantados^{14,15}. Se ha informado pacientes en los que no se documenta exposición a medicamentos; algunos agentes infectantes por sí mismos pueden manifestar SSJ/NET, tal es el caso de *M. pneumoniae* y herpes simple^{16,17}, este último particularmente en niños⁶.

Manifestaciones clínicas

El SSJ/NET es un proceso inflamatorio agudo, con periodo prodrómico de 1-14 días, acompañado de fiebre, malestar general con lesiones dérmicas de gravedad variable caracterizado por maculopápulas rojizas, que algunas veces adopta lesiones atípicas consideradas como en «tiro al blanco», puede involucrar mucosa oral y evolucionar con lesiones periorificiales que sangran; también hay lesiones coalescentes con

Tabla 1. Manifestaciones clínicas^{7,18-20}

Fases	Signos clínicos
Primera fase (fase aguda)	<ul style="list-style-type: none"> – Fiebre, congestión ocular, prurito, malestar a la deglución, lesiones cutáneas tempranas en tórax – Eritema y erosión de mucosa bucal y genital – En párpados, conjuntivitis con secreción, pseudomembranas lo anterior en 90% de los casos – En algunos casos manifestaciones respiratorias y gastrointestinales
Segunda fase	<ul style="list-style-type: none"> – Largas áreas de desprendimiento epidérmico – En esta etapa el signo de Nikolsky es positivo – La extensión de las lesiones es de factor pronóstico – Presencia de ampollas, zonas de erosión, necrosis
Tercera fase	<ul style="list-style-type: none"> – Secuelas, signos de hiperpigmentación o hipopigmentación de la piel; atrofia de uñas, ojos secos, simbléfaron, entropión, lagofthalmos, queratoconjuntivitis, disminución de agudeza visual, secuelas de lesiones en mucosas oral y esofágica – Insuficiencia exocrina pluriglandular y pancreática

eritema generalizado, flictenas y bulas con techo necrótico, zonas de denudación epidérmicas, alternando con áreas de eritema. Suele presentar conjuntivitis purulenta; en casos más graves, como NET, se afectan narinas, faringe, esófago y tracto respiratorio; habrá otros signos en caso de afección renal, hepática o hematológica. Recientemente, todos los signos y síntomas expresados se ha tratado de considerarlos distinguiendo tres fases (Tabla 1):

- Primera fase (fase aguda). Comprende signos y síntomas inespecíficos, entre éstos, fiebre, congestión ocular con prurito, malestar a la deglución, después se agregan lesiones cutáneas tempranas en cara y tronco, palma de las manos, eritema y erosión de mucosa bucal y genital, además de edema palpebral, conjuntivitis con secreción y pseudomembranas; esto ocurre en 90% de los pacientes; en algunos de los casos durante esta fase pueden aparecer manifestaciones respiratorias y gastrointestinales.
- Segunda fase. Se presentan largas aéreas de desprendimiento epidérmicos; en caso de no observarse desprendimiento, se debe hacer una exploración más detallada de la piel y puede ejercerse presión mecánica tangencial en diversas aéreas de eritema; con esto se obtiene el signo de Nikolsky, y es positivo si la presión mecánica induce a desprendimiento epidérmico, aunque este signo no es solamente específico para SSJ/NET⁷.

La extensión de las lesiones en piel es el mejor factor pronóstico en esta fase, observándose además la presencia de ampollas, zonas de erosión, necrosis; para esto se propuso una clasificación

de acuerdo con el grado de afectación de la piel^{18,19} (Tabla 2).

- Tercera fase. Esta fase incluye las secuelas; es más frecuente encontrar secuelas en pacientes que fueron catalogados con NET, y los signos son de hiper o hipopigmentación de la piel, atrofia en uñas, ojos secos, simbléfaron, entropión, lagofthalmia, úlcera corneal, queratoconjuntivitis, disminución de la agudeza visual, secuelas de lesiones en mucosas orales, esofágicas; algunos pacientes adultos han manifestado insuficiencia exocrina pluriglandular y disfunción pancreática²⁰.

Factores genéticos

En estudios recientes se han encontrado en diferentes razas marcadores fuertemente relacionados con hipersensibilidad a fármacos para desarrollar SSJ; así lo expresa la asociación de antígenos HLA-B*1502 y carbamacepina en población china²¹; sin embargo en un estudio entre japoneses y europeos, donde se trató de correlacionar este marcador y reacciones a carbamacepina, alopurinol, sulfas, lamotrigina, oxicanes, los resultados no fueron concluyentes para explicar la enfermedad y su predisposición genética en estas poblaciones^{22,23}; otra asociación encontrada fue con HLA-B*5801 y alopurinol²¹.

Mecanismos implicados en la patogénia de la enfermedad

El mecanismo exacto de cómo se produce la lesión no es bien conocido; se ha invocado que es mediado inmunológicamente; la histopatología muestra lesiones

Tabla 2. Hallazgos clínicos de SSJ, SSJ traslapado con NET y NET^{3,19,29}

Entidad clínica	SSJ	SSJ traslapado con NET	NET
Lesiones primarias	Lesiones rojo oscuro	Lesiones rojo oscuro	Placa eritematosa mal delineada
	Lesiones planas en tiro al blanco	Lesiones planas en tiro al blanco	Desprendimiento epidérmico Lesiones rojo oscuro
			Lesiones planas en tiro al blanco
Distribución	Lesiones aisladas confluentes (+) en cara y tronco	Lesiones aisladas confluentes (++) en cara y tronco	Lesiones aisladas raras confluentes (+++) en cara, tronco y otro sitios
Afectación mucosa	Sí	Sí	Sí
Síntomas sistémicos	Frecuentemente	Siempre	Siempre
Porcentaje superficie corporal de la piel desprendida	< 10%	10-30%	> 30%

con apoptosis de queratinocitos, que es seguido de necrosis, constituyendo el mecanismo básico de progresión de la lesión con desprendimiento epidérmico; en la reacción de hipersensibilidad los linfocitos T citotóxicos (LTC) tienen un papel importante en la fase inicial; en efecto, durante esta fase de la enfermedad el fluido de las vesículas contiene CD8+ linfocitos T citotóxicos, sugiriendo que el complejo mayor de histocompatibilidad clase-1 limitado a la presentación del fármaco conduce a la expansión de clones de CD8+ LTC y, subsecuentemente, a la reacción inmune, aunque esto no está completamente comprendido. Las células CD8+ células T expresan antígenos leucocitarios cutáneos (ALC) y son negativos para CD45RA y CD28. Se ha demostrado, además, que las vesículas con células T de pacientes afectados ejercen citotoxicidad específica para fármacos contra líneas celulares de linfocitos B autólogos y queratinocitos; se ha demostrado también que en esta citotoxicidad mediada por células interviene granzyme B; por otro lado, las diferencias entre la infiltración de células inmunes LTC en la piel de los pacientes y la incontenible apoptosis de queratinocitos puede conducir a la búsqueda de proteínas citotóxicas que pueden amplificar la extensión de la apoptosis de los queratinocitos. Actualmente, las evidencias más fuertes sugieren que la clave que contribuye a tal efecto son las moléculas solubles fas-ligando (SFas-L) y granulysin, y son las responsables de la expansión de la apoptosis de queratinocitos; no obstante esto, los mecanismos intrínsecos y de regulación permanecen sin ser comprendidos; aunque el

papel de membrana a partir de la acción de los SFas-L y el mecanismo de receptor Fas, en la señal que dispara la apoptosis de queratinocitos, se ha estudiado de manera experimental, utilizando *ex vivo* un equipo integrado con fragmentos de tejido de piel de NET obtenida mediante criostato, dicho tejido fue revestido con células blanco expresadas con linfocitos-Fas, sin embargo la relevancia funcional de la regulación de la membrana de queratinocitos-FasL y la capacidad de éstos para inducir muerte celular de queratinocitos no pudo demostrarse satisfactoriamente⁷.

Por otro lado, también se ha encontrado que tanto SSJ como NET inducen una abundante apoptosis de keratinocitos, además las células mononucleares de sangre periférica de pacientes estimulados a causa de una reacción adversa a medicamentos, excretan grandes cantidades de SFas-L. También se ha encontrado al analizar el contenido fluido de las vesículas de SSJ/NET una alta proporción de granulinsina secretoria, proteína catiónica citolítica, secretada por linfocitos T citotóxicos y células asesinas naturales (NTK-*cell*), considerándose como las moléculas clave responsables de la muerte de queratinocitos^{7,24,25}.

Se han hecho observaciones en el sentido de que se encuentran concentraciones altas de granzyme B en el líquido de las vesículas de los pacientes con SSJ/NET; el granzyme necesita de la acción de las perforinas que abrirían los canales en las células blanco para la entrada de éste, con la consecuente activación de la cascada de caspasa, proteína perteneciente al grupo de las cisteína proteasas, mediadores esenciales para

conducir a la vía apoptótica; se ha planteado que los Fas-FasL, perforinas y granzyme B incrementan el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), y todos éstos en conjunto están relacionados con el incremento de las lesiones dérmicas desde el moderado eritema maculopapular hasta las severas lesiones de NET^{21,24,25}.

El interferón α , la interleucina 10 y el TNF- α están también involucrados, por encontrarse en altas concentraciones en el fluido de las vesículas, considerándose otra vía para la activación de las caspasas; además, se han encontrado depósitos de inmunoglobulina G (IgG), C3 y fibrina en vasos sanguíneos subyacentes; el infiltrado inflamatorio neuromuscular está mediado por linfocitos T^{21,26}.

Medicamentos más frecuentemente implicados en síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica

La exposición a determinados medicamentos es la causante de la respuesta de hipersensibilidad de la gran mayoría de los casos de SSJ/NET. Entre las que más comúnmente se encuentran reportadas está el alopurinol, seguido de trimetoprima sulfametoxazol y sulfonamidas en general; de los antibióticos están las aminopenicilinas, cefalosporinas, quinolonas.

Entre los anticonvulsivos y otros fármacos de uso en pacientes neurológicos que requieren administración por largos periodos, los más relacionados con reacciones adversas son: carbamacepina, fenhidantoínas, fenobarbital, ácido valproico y, más recientemente, lamotrigina, nevirapina y sertralina. De los AINE se encuentran los oxicanes, aspirina, ibuprofenos, naproxeno; y, más recientemente, ha aumentado el número de casos que recibían acetaminofén^{7,18,27}.

En niños, entre el 77-99% de los casos se ha encontrado relacionado con exposición a medicamentos¹⁸. El tiempo en que se puede iniciar la reacción en niños es variable, sobre todo en aquellos pacientes con tratamiento anticonvulsivo. El cuadro clínico de SSJ/NTE se presenta en una tercera parte de los casos entre las semanas 1-8; por otro lado, es mucho más frecuente que el síndrome se desarrolle en sujetos que reciben anticomiciales y a los cuales se ha proporcionado por alguna razón AINE^{7,18,20,28}.

Agentes infecciosos implicados

En edades pediátricas no está bien establecido el porcentaje de casos de SSJ/NTE que son consecutivos a agentes infectantes; se ha calculado que entre

5-20% de los casos puede ser desencadenado por infecciones tales como *M. pneumoniae*, virus (Coxsackie, Influenza, Epstein-Barr, VIH, herpes simples), bacterias (estreptococo β -hemolítico, grupo A), micobacterias y difteria, *Rickettsia*. En un porcentaje menor al 5% no se reconoce alguna etiología^{6-8,19}.

Métodos de diagnóstico

El antecedente de infección o uso de medicamentos y las manifestaciones clínicas son fundamentales para considerar la posibilidad de SSJ/NET. Se ha utilizado en adultos un método de puntuación denominado *score for toxicol epidermal necrolysis* (SCORTEN)²⁹, cuyas variables contemplan lo siguiente: edad mayor de 40 años, malignidad, pulso mayor de 120, desnudez de la piel inicial mayor de 10%, nitrógeno ureico elevado, glucosa sérica mayor de 140 g/dl, bicarbonato menor de 20 mmol/l, y lo relacionan con la tasa de mortalidad, que puede ser mayor de 58% cuando la puntuación es mayor de 4, y hasta 90% si es mayor de 5; este método de puntuación podría adaptarse con modificaciones a la edad pediátrica, pero deberá basarse en experiencias clínicas dado que el pronóstico para la vida suele ser mejor en niños y la reepitelización de la piel es mucho mejor^{7,18,29}.

Hasta ahora no existen pruebas de laboratorio accesibles y precisas para establecer el diagnóstico; los parámetros hematológicos y bioquímicos se alteran en función de la evolución; puede observarse leucocitosis y, en casos graves, anemia y trombocitopenia; la radiografía de tórax hace evidente cambios pulmonares en complicaciones por neumonía o en lesiones graves del árbol respiratorio en NET; se recomienda, sin embargo, realizar pruebas de electrolitos séricos, glucemia y cultivos de sangre, orina, de secreción ocular, y de lesiones que así lo ameriten; la biopsia de piel resulta muy útil, pues sólo desde el punto de vista histológico hay patrones bien conocidos. Las lesiones que pueden ser identificadas por este método de estudio son: necrosis epidérmica, cambios basales vacuolares en bulas subepidérmicas, infiltrado linfocitario moderado a denso, áreas transicionales de regeneración, papilomatosis, necrosis fibrinoide; menos frecuentemente extravasación de eritrocitos, acantosis, incontinencia pigmenti, regeneración epidérmica, paraqueratosis. Se recomienda obtener mediante criostato cortes de piel que incluyan áreas necróticas y todas las capas, fijándose en formalina; además, de ser posible, pueden hacerse cortes para tinciones de inmunofluorescencia, útil para estudios de otras enfermedades autoinmunes

que afectan a la piel^{7,19,30,31}. Las pruebas cutáneas para tratar de identificar medicamentos relacionados con la enfermedad no se recomiendan en vista de que existen reportes en el sentido de que la propia prueba puede desencadenar SSJ/NET. Se han utilizado también parches cutáneos, aunque el número de casos positivos ha sido limitado para recomendar su uso rutinario. Actualmente se han desarrollado pruebas *ex vivo/in vitro*. La prueba de transformación de linfocitos (LTT) que mide la transformación de células T para una medicamento *in vitro*, en pacientes alérgicos a b-lactámicos, ha mostrado una sensibilidad de 70%; desafortunadamente, la sensibilidad es baja para pacientes con SSJ/NET. Otra prueba se ha diseñado para observar la regulación de CD69 en linfocitos T 2 días después de la estimulación de linfocitos *in vitro* como un indicador de hipersensibilidad a medicamentos. El desarrollo de nuevos métodos *in vitro* podría ayudar a identificar fármacos que potencialmente puedan conducir a SSJ/NET. Respecto a parámetros de laboratorio que puedan ser útiles para valorar la gravedad de la evolución se ha utilizado recientemente la determinación de lactato deshidrogenasa sérica³²⁻³⁷.

Se han realizado estudios en los que se propone un mecanismo para conocer el papel de las células dendríticas como centinelas del sistema neuroinmunoendocrino en respuesta a las lesiones en piel inducidas por medicamentos³⁸.

Diagnóstico diferencial

En el diagnóstico diferencial deben ser incluidos: dermatosis linear por inmunoglobulina A (IgA), pénfigo paraneoplásico, pénfigo bulloso, exantema agudo generalizado pustuloso, erupción bullosa fija secundaria a medicamentos, urticaria crónica, vasculitis necrosante, eritema tóxico infeccioso, meningococemia, enfermedad del suero, enfermedad de Kawasaki, infección estreptocócica grave y, principalmente, síndrome estafilocócico de la piel escaldada; este último es producido por *Staphylococcus aureus*. Grupo II, fagos 3 A, 3 B, 55 y 71 elaboradoras de toxinas epidermolíticas, las cuales segmentan la epidermis a nivel del estrato granuloso. Esta patología tiene especial relevancia en lactantes y niños menores de 5 años, aunque generalmente se trata de lactantes quienes previamente gozaban de buen estado de salud y que inician con fiebre dolor faríngeo, secreción conjuntival, edema periorbitario; 2 días después aparecen lesiones eritematosas en cara, axilas y cuello;

además, eritema en otras áreas del cuerpo que incluye zonas periorificiales; hay dolor y marcada sensibilidad a los movimientos; aparecen ampollas que se desprenden fácilmente; el signo de Nikolsky es positivo; la piel toma aspecto escaldado húmedo o como quemadura con agua caliente. El cuadro remite en 5-7 días con tratamiento a base de penicilina o eritromicina; afortunadamente, la incidencia de este síndrome actualmente es de 0.09-0.13 casos/millón de habitantes/año^{3,6,7,18,30,31}.

Tratamiento

Elección del área para tratamiento

Los procedimientos terapéuticos para SSJ/NET en niños son hasta ahora controversiales, sin embargo las siguientes recomendaciones para una mejor atención deben ser tomadas en cuenta.

Una vez que se ha tratado de identificar el agente relacionado como condicionante de la aparición de SSJ/NET y se ha valorado las características clínicas y extensión de las lesiones, empleando el método de las palmas de las manos de niños para cuantificar la extensión del área corporal afectada, que resulta ser menos errática que la regla de los 9, se ha sugerido que los niños sean atendidos dentro de los primeros 7 días en unidades especiales para pacientes quemados o al menos en unidades de terapia intensiva; estas acciones pueden disminuir notablemente la mortalidad^{7,8}. En el tratamiento se recomienda aislamiento, alimentación con sonda nasogástrica, dieta líquida, en aquellos niños que puedan ser nutridos por esta vías; la pertinente identificación de los trastornos electrolíticos (hiponatremia, hipocaliemia, hipofosfatemia) y desequilibrio ácido base, con el reemplazo de líquidos y electrólitos, que debe ser similar al del paciente quemado; limpieza suave de lesiones, sin desbridar, ya que la piel ampulosa actúa como capa biológica protectora que favorece la reepitelización; no utilizar sulfadiazina de plata, ni vendajes adhesivos; los antimicrobianos y transfusiones se emplearán según necesidades.

Tratamiento de pacientes en edades pediátricas

En la mayoría de las series de pacientes pediátricos que han recibido tratamiento, se han registrado fundamentalmente cuatro modalidades¹⁸: inmunoglobulina intravenosa, esteroides (prednisona, metilprednisolona,

Tabla 3. Pacientes pediátricos tratados en el Hospital Infantil del Estado de Sonora

Diagnósticos, medicamentos previos al ingreso, diagnóstico final y evolución ^{31,45} (n = 10)								
Caso	Edad	Género	Estación del año	DX/ingreso	Estancia/días	Medicamentos	DX/final	Evolución
1	5 años	M	Verano 1978	SSJ	16	Aspirina, acetaminofén, cefalosporina	NET	Falleció
2	3 años	M	Verano 1998	SSJ/S. Reiter	10	Penicilina, aspirina, acetaminofén	SSJ	Mejoría
3	12 años	M	Otoño 2000	E. Kawasaki Estomatitis herpética	5	Penicilina	SSJ	Mejoría
4	16 años	F	Primavera 2001	SSJ	19	Difenilhidantoína, alprazolam	SSJ	Mejoría
5	12 años	M	Verano 2003	E. Kawasaki vs SSJ	5	Difenilhidantoína, acetaminofén	SSJ	Mejoría
6*	1-10 meses	M	Verano 2003	Exantema viral, eritema polimorfo	22	Naproxeno, ibuprofeno	NET	Mejoría
7	2-7 meses	F	Invierno 2004	SSJ	8	Naproxeno, ibuprofeno	SSJ	Mejoría
8	13 años	F	Invierno 2008	SSJ/NET	20	Sulfas, naproxeno	NET	Mejoría [†]
9	4 años	M	Verano 2010	SSJ	29	Valproato Mg, lamotrigina	SSJ	Mejoría [†]
10	3-11 meses	M	Otoño 2010	NET	39	Sulfas, ibuprofeno	NET	Mejoría [†]

*Durante su hospitalización se consideran diagnósticos de: síndrome de Reye, rickettsiosis, infección grave por estreptococo, enfermedad de Kawasaki y NET.

[†]Tres pacientes fueron tratados con inmunoglobulina intravenosa.

DX: diagnóstico.

dexametasona), cubiertas cutáneas con o sin desbridación quirúrgica y tratamiento de soporte.

- Inmunoglobulina intravenosa (IGIV). Como consecuencia de la identificación de los potenciales anti-FasL contenidos en la IGIV *in vitro* se hicieron pruebas para el tratamiento de NET, reportándose resultados diferentes en diversos estudios no controlados, sin embargo cuando se analizaron los reportes de series mayores de 10 casos, prácticamente todos mencionaron excelente tolerabilidad sin toxicidad, con las debidas precauciones en pacientes con riesgos potenciales (insuficientes renales, cardiopatas, inmunodeficiencia por IgA, y en pacientes de riesgos de trombosis) y las dosis de 2 g/kg o menos fueron beneficiosas para los pacientes con NET en 302 pacientes; la mortalidad fue menor a la calculada por los métodos SCORTEN/APACHE^{7,38-40}. En estudios no controlados en pacientes pediátricos⁴¹⁻⁴⁴ sugirieron la posibilidad de beneficios; posteriormente, en

una revisión de 57 pacientes con edades desde los 4 meses a los 15 años, 33 de ellos con diagnóstico de NET, 18 con SSJ y 6 con SSJ traslapado con NET, en los que algunos recibieron una o dos dosis de esteroides antes de ingresar al hospital, se les administró IGIV entre 250 g/kg/día a 1.5 g/kg/día. Las complicaciones registradas fueron en cuatro pacientes (sepsis, neutropenia, sangrado, rabdomiólisis), y en dos hubo fracaso en el tratamiento; se puede considerar que en general la respuesta fue satisfactoria, sin que se reportara mortalidad¹⁸. En el Hospital Infantil del Estado de Sonora, en una serie de 10 casos, seis con diagnóstico de SSJ y cuatro con NET, en dos de estos cuatro se utilizó IGIV, con excelente respuesta y sin mortalidad; un caso de NET tratado con esteroides falleció^{31,45} (Tabla 3).

- Esteroides. El tratamiento con esteroides fue la modalidad más utilizada en SSJ/NET hasta prácticamente el año 2000. Aunque no se probó su

eficacia en estudios controlados, tanto en modalidades de cursos cortos como por tiempo prolongado, la realidad es que no tuvieron efecto favorable para disminuir la mortalidad⁷. En 20 pacientes tratados que tenían rangos de edad entre 6-15 años, en 19 se tuvieron diagnósticos de SSJ y un paciente con SSJ trasladado con NET. Los pacientes habían recibido prednisona oral 1 mg/kg/día o metilprednisolona 4 mg/kg/día de 5-7 días. La remisión ocurrió entre 1-2 semanas; hubo complicaciones en cinco pacientes (25%), tres tuvieron infecciones de piel y dos bronquiolitis obliterante¹⁸.

- Tratamiento cutáneo. El cuidado de la piel es muy importante y aun es controversial la desbridación; sin embargo algunos autores, especialmente de centros de atención de quemados, recomiendan desbridar cuando existen áreas extensas de la piel afectadas; se elimina el tejido necrótico y se aplican gasas vaselinadas, hidrogeles, xenoinjertos de origen porcino, crioloinjertos cutáneos o productos análogos al colágeno⁴⁶⁻⁴⁸. En una recopilación de 13 casos en niños con NET y superficie corporal total afectada entre 50-90%, tres fueron tratados con aplicaciones cutáneas (Acicoat, Biobrane y nitrato de plata), otros con o sin desbridación, además del tratamiento de sostén. No se registró mortalidad; el tiempo de hospitalización fue de 12-35 días¹⁸. Para tratar las lesiones oculares se ha recomendado aplicar esteroides tópicos y cubrir la superficie ocular con membranas amnióticas; esto puede ayudar a evitar perforaciones corneales⁴⁶.
- Tratamiento de sostén. El tratamiento de sostén incluye tratamiento en unidad de cuidados intensivos, accesos venosos, soluciones intravenosas, correcciones de electrolitos, niveles de fósforo para mantener un correcto estado de hidratación, mantener glucemia y función muscular; alimentación por vía bucal si las condiciones lo permiten, o uso de sondas nasogástricas, alimentación parenteral, aerosoles, aspiraciones de vías aéreas, intubación endotraqueal, antimicrobianos, antiácidos, algunos fármacos como oxandrolona, que disminuye el catabolismo y pérdidas de nitrógeno, y también se recomienda ornitina cetoglutarato con el objeto de reducir el tiempo de cicatrización, transfusiones según necesidad, sedación, cuidados de la piel, cuidados oculares⁴⁰⁻⁴⁸. En una revisión sistematizada del tratamiento de sostén en niños¹⁸, se encontró que en 33 pacientes

entre 2-17 años, 27 tuvieron SSJ, tres con NET y tres con SSJ trasladado con NET; en este grupo seis presentaron sepsis, dos presentaron infecciones de la piel y dos pacientes fallecieron.

- Tratamientos diversos. No obstante que ninguno es específico, recientemente se han incluido diversos procedimientos terapéuticos cuya experiencia es muy limitada o anecdótica, especialmente en pacientes pediátricos. El mayor número de reporte se ha registrado en pacientes adultos; entre los procedimientos terapéuticos más utilizados están: la ciclosporina A, a razón de 3 mg/kg/día por 10 días, no ha mostrado de manera contundente su utilidad⁴⁹; los antagonistas del TNF- α , como el infliximab en dosis única de 5 mg/kg, también los receptores solubles del TNF- α del tipo de un solo caso favoreció la limitación del esfacelo de las lesiones pero el paciente falleció; la ciclofosfamida se ha utilizado también en pocos casos y los efectos indeseables potenciales son superiores al beneficio de estos pacientes; la plasmaféresis no ha evidenciado realmente beneficios; el ulinastatin por vía intravenosa (iv.) en dosis de 2,500 a 5000 U/kg/día ha sido utilizado en dos pacientes pediátricos sin complicaciones y con aparente buena respuesta, pero no se pueden hacer mayores recomendaciones. Los procedimientos útiles y las ventajas y desventajas de los tratamientos diversos se resumen en las tablas 4 y 5. Las complicaciones van a depender de si se trata o no de formas graves, ya que los casos intermedios suelen tener buena evolución; en los casos graves se presentan lesiones oculares como conjuntivitis, opacidad corneal y perforación, además están las neumonías, atelectasias, bronquiolitis obliterante rápidamente progresiva, estenosis esofágica, insuficiencia renal aguda, insuficiencia hepática y trastornos hematológicos. El pronóstico se basa precisamente en la semeblanza clínica del SSJ y en la presentación de la variedad más grave (NET), que acontece en 30% de los casos²⁹.
- Tratamiento de secuelas. De acuerdo con la severidad del cuadro clínico, serán las secuelas, tomando en consideración que pueden involucrarse diversos órganos y sistemas (piel, ojos, mucosa oral, sistemas respiratorio, genitourinario); el tratamiento será interdisciplinario; las secuelas más frecuentes involucran a ojos y párpados; puede hacerse necesario trasplante de córneas; en hipofaringe puede presentarse estenosis que

Tabla 4. Listado de procedimientos terapéuticos recomendados en SSJ/NET en edades pediátricas^{7,18,31,44}

Medidas generales
<ul style="list-style-type: none"> - Aislamiento - Temperatura ambiental tibia (reduce las pérdidas calóricas) - Accesos venosos distantes de lesiones dérmicas severas - Nutrición oral por sonda nasogástrica o parenteral si es necesario
Tratamiento tópico
<ul style="list-style-type: none"> - Procure no desbridar lesiones esfaceladas de la piel - Antisépticos tópicos: nitrato de plata 0.5%, no use sulfadiazina de plata, clorhexidina al 0.05%, hidrogeles - Pueden utilizarse cubiertas biológicas (cultivos, alogénicos, autólogos de piel) - Fibroblastos de recién nacido humano, cultivados y colocados en malla de nylon (Apligraf, Trancyte, Biobrane) - Solución salina, gotas oculares, antibióticas, cubiertas oculares a base de membranas amnióticas
Tratamiento de sostén
<ul style="list-style-type: none"> - Aerosoles, aspiración bronquial, intubación (casos graves) - Alimentación enteral temprana (evita úlcera de estrés) - Reemplazo de líquidos (como en el paciente con quemaduras) - Corrección de niveles de fósforo (mejora regulación de glucemia y función muscular) - Antibióticos de amplio espectro (disminuyen infección grave) - Anticoagulantes, transfusiones (según necesidad) - Antiácidos, ranitidina (reducen riesgo de sangrado digestivo) - Insulina en caso de hiperglucemia - Oxandrolona y hormona del crecimiento (disminuyen catabolismo y pérdida de nitrógeno) - Ornitina α-cetoglutarato enteral (mejora tiempo cicatrización) - Ácido ascórbico 60 mg/kg/h/24 h (reduce los requerimientos líquidos) - Inmunoglobulina intravenosa a razón de 2 g/kg/día o también 0.4 g/kg/día durante 5 días

Tabla 5. Tratamiento específico y alternativos^{7,18}

Fármaco/dosis	Ventaja	Desventaja
<ul style="list-style-type: none"> - Prednisona 200 mg/día Reducir gradualmente (4-6 semanas) 	<ul style="list-style-type: none"> Disminuye proceso inflamatorio Reduce mortalidad casos graves 	<ul style="list-style-type: none"> Prolonga tiempo de cicatrización, favorece infecciones, sangrado gastrointestinal
<ul style="list-style-type: none"> - Inmunoglobulina iv. 200-750 mg/kg/día/4 días 	<ul style="list-style-type: none"> Disminuye reacción inmunológica y disminuye destrucción celular 	<ul style="list-style-type: none"> No hay suficientes estudios clínicos
<ul style="list-style-type: none"> - Ciclofosfamida 300 mg/día 	<ul style="list-style-type: none"> - 	<ul style="list-style-type: none"> Experiencia anecdótica
<ul style="list-style-type: none"> - N-acetilcisteína 	<ul style="list-style-type: none"> 100 mg/kg/día/48 h Inhibe TNF 	<ul style="list-style-type: none"> No hay experiencia suficiente
<ul style="list-style-type: none"> - Talidomida 400 mg/día 	<ul style="list-style-type: none"> - 	<ul style="list-style-type: none"> Experiencia anecdótica
<ul style="list-style-type: none"> - Factor estimulador de granulocitos 	<ul style="list-style-type: none"> - 	<ul style="list-style-type: none"> Experiencia anecdótica
<ul style="list-style-type: none"> - Anticuerpos monoclonales 	<ul style="list-style-type: none"> - 	<ul style="list-style-type: none"> Experiencia anecdótica
<ul style="list-style-type: none"> - Pentoxifilina 	<ul style="list-style-type: none"> - 	<ul style="list-style-type: none"> Experiencia anecdótica
<ul style="list-style-type: none"> - Ulinastatin 	<ul style="list-style-type: none"> 2,500-5,000 U/kg/día 	<ul style="list-style-type: none"> En dos pacientes

requiera cirugía, y en árbol respiratorio bronquiolitis obliterante; entre más temprano sea valorado el paciente y tratado por el especialista, mejor será la evolución⁷.

- Pronóstico. El SSJ y la NET son entidades con riesgos potenciales para la vida y la función; el

porcentaje de mortalidad en SSJ se ha considerado del 5%, y para NET hasta de 35%. En los pacientes con NET va a depender de la extensión de las lesiones en piel, existiendo, desde luego, mayores posibilidades de complicaciones y muerte cuando la lesión abarca más del 30% de

superficie corporal²⁹. En niños la evolución suele ser mejor que en el adulto; aun así, ésta depende también de la extensión de superficie corporal afectada y las complicaciones que manifieste en el curso de la enfermedad^{7,18,29}.

Es prudente que el médico considere que las fases evolutivas del SSJ y la NET puede inicialmente dar lugar a confusión; sin embargo, bajo la sospecha del padecimiento, las medidas de tratamiento y sostén deben ser consideradas igual que las de un enfermo grave; podrá además tomar en cuenta las propuestas de nuevas alternativas terapéuticas, ya que no existe al momento uniformidad en el esquema ideal; no obstante el uso de IGIV ha obtenido cada vez más aceptación en el tratamiento de los niños.

El pronóstico es mejor en edades pediátricas que en adultos, pero la mitad de los niños sufren complicaciones a largo plazo; esto es particularmente notable en los que presentan SSJ traslapado con NET o en quienes desarrollan NET; los pacientes afectados con estas variedades clínicas tienen además el riesgo de recurrencia en uno de cada cinco casos^{18,43,44,50,51}.

Conclusiones

El SSJ y la NET forman parte de una misma enfermedad, con expresividad clínica y manifestaciones iniciales inespecíficas; la característica principal para diferenciarlas es la extensión y gravedad de las lesiones cutáneas. Se ha llegado a considerar un traslape de la enfermedad cuando la piel desnuda y necrótica no cubre más del 30% de superficie corporal, distinguiéndose entonces del SSJ, el llamado SSJ traslapado con NET; en cambio, para considerar NET, la extensión de la piel afectada debe ser siempre mayor del 30%, en ocasiones hasta del 90%. En los niños las reacciones adversas a medicamentos son las principales causantes de SSJ/NET, y al igual que en los adultos, cada vez más frecuentemente se registran casos de pacientes, medicados con anticonvulsivos y que también reciben AINE, que desarrollan la enfermedad, circunstancia que debe ser evitada siempre por el médico.

Existen evidencias actuales de susceptibilidad genética para desarrollar el síndrome, aunque estos estudios están limitados a algunos grupos raciales y a determinados fármacos. Es probable que, en un futuro cercano, estos marcadores genéticos puedan ser estudiados en un mayor número de países.

Respecto a los mecanismos fisiopatogénicos, las evidencias actuales sugieren la participación de linfocitos T citotóxicos y fas ligando en la lesión de las membranas en los queratinocitos para explicar la diseminación de la apoptosis en las células epidérmicas.

En lo concerniente a la clasificación de la severidad de acuerdo con la extensión de la lesión y parámetros bioquímicos en niños, a diferencia de lo que sucede en el adulto, no hay hasta ahora ningún método estandarizado y validado para poder ser aplicado; así mismo sucede con el tratamiento, pues no existen criterios uniformes de tratamiento, sin embargo, en las reducidas series de pacientes en edades pediátricas publicadas en la literatura médica en años recientes, a pesar de las controversias, parece ser que el recurso más útil actualmente disponible para tratar de acortar el tiempo de evolución y para reducir complicaciones y mortalidad es el uso de IGIV.

Bibliografía

1. Steven AM, Johnson FC. A new eruptive fever associates with stomatitis and ophthalmia; report of two cases in children. *Am J Dis Child.* 1922;24:526-33.
2. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol.* 1956;68(11):355-61.
3. Batsuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Rojeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiform. *Arch Dermatol.* 1993;129:92-6.
4. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reaction to drugs. *N Engl J Med.* 1994;331(19):1272-85.
5. Prendeville JS. Erythema multiform and Stevens-Johnson syndrome in children. *Curr Opin Pediatr.* 1991;3:673-7.
6. Forman R, Koren G, Shear NH. Erythema multiform, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years' experience. *Drug Saf.* 2002;25(3):965-72.
7. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orph J Rare Dis.* 2010;5:39. doi:10.1186/1750-1172-5-39.
8. Ball R, Ball LK, Wise RP, Braun MM, Beeler JA, Salive ME. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis after vaccination: reports to the vaccine events reporting system. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;20(2):219-23.
9. La Grenade L, Lee L, Weaver J, et al. Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, in association with selective COX-2 inhibitors. *Drug Saf.* 2005;28(10):917-24.
10. Chan HL. Toxic epidermal necrolysis in Singapore, 1989 through 1993: incidence and antecedent drug exposure. *Arch Dermatol.* 1995;131(10):1212-3.
11. Saiag P, Caumes E, Chosidow O, Revuz J, Rojeau JC. Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol.* 1992;26(4):567-74.
12. Rotunda A, Hirsh RJ, Scheinfeld N, Weinberg JM. Severe cutaneous reaction associated with the use of human immunodeficiency virus medications. *Acta Derm Venereol.* 2003;83(1):1-9.
13. Aydin F, Cokluk C, Sentruk N, Aydin K, Canturk MT, Turanlı AY. Stevens-Johnson syndrome in two patients with cranial irradiation and phenytoin. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2006;20(5):588-90.
14. Mandelcorn R, Shear NH. Lupus-associated toxic epidermal necrolysis: a novel manifestation of lupus? *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(4):525-9.
15. Zakrewski JL, Lentini G, Such U, et al. Toxic epidermal necrolysis differential diagnosis of an epidermolitic dermatopathy in an hematopoietic stem cell transplant recipient. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30(5):331-3.
16. Aihara Y, Ito S, Kobayashi Y, Aihara M. Stevens-Johnson syndrome associated with azithromycin, followed by transient reactivation of herpes simplex virus infection. *Allergy.* 2004;59(1):118.
17. Mulvey JM, Padowitz A, Lindely-Jones M, Nickles R. *Mycoplasma pneumoniae* associated with Stevens-Johnson syndrome. *Anaesth Intensive Care.* 2007;35(3):414-7.

N. Sotelo-Cruz: Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

18. Del Pozzo-Magana BR, Lazo-Langer A, Carleton B, Castro-Pastrana LI, Rieder MJ. A systematic review of the treatment of drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2011;18(1):e121-33.
19. Ruiz-Maldonado R. Acute disseminated epidermal necrolysis types 1, 2 and 3, study of sixty cases. *J Am Acad Dermatol*. 1985;13(4):623-35.
20. Saban J, Pais JR, Rodríguez JL, Boixeda D. Sjögren-like pluriglandular exocrine insufficiency after drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Postgrad Med J*. 1991;67(784):195-7.
21. Chung WH, Hung SI. Genetic markers and danger signals in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Allergology International*. 2010;59(4):325-32.
22. Lonjou C, Thomas L, Borot N, et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome...: ethnicity matters. *Pharmacogenomics J*. 2006;6(4):256-8.
23. Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al. A European study of HLB in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18(2):99-107.
24. Chun WH, Hung SI, Yang YJ, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med*. 2008;14(12):1343-50.
25. Posadas SJ, Padial A, Torres MJ, et al. Delayed reactions to drugs show levels of perforin, granzyme B, and Fas-L to be related to disease severity. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(1):155-61.
26. Fritsh PO, Ruiz-Maldonado R. Stevens-Johnson syndrome toxic epidermal necrolysis. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolf K, eds. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. New York: McGraw-Hill; 1999. p. 636.
27. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuropSCAR-study. *J Invest Dermatol*. 2008;128(1):35-44.
28. Rzany B, Correio O, Kelly JP, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first week of antiepileptic therapy: a case control study. *Lancet*. 1999;353(9171):2190-4.
29. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocci M, Rojeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity of illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2000;115(2):149-53.
30. Wetter DA, Camilleri MJ. Clinical, etiologic and histopathologic features of Stevens-Johnson syndrome during a 8 year period at mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(2):131-8.
31. Sotelo-Cruz N, Hurtado-Valenzuela J, Rascón-Alcantar A. Síndrome de Stevens-Johnson. Informe de 7 casos. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2005;62(1):25-32.
32. Wolkenstein P, Chosidow O, Flechet ML, et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis*. 1996;35(4):234-6.
33. Pichler WJ, Tilch J. The lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2004;59(8):809-20.
34. Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, Takahasi R, Shiohara T. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy*. 2007;62(12):1439-44.
35. Beller A, Zaccaria L, Kawabata T, Gerber BO, Pichler WJ. CD69 up regulation on T cells and as *in vitro* marker delayed-type drug hypersensitivity. *Allergy*. 2008;62(2):181-8.
36. Zawodniak A, Lochmatter P, Yerly D, et al. *In vitro* detection of cytotoxic T and NK cells in a peripheral blood of patients with various drug-induced skin disease. *Allergy*. 2009;65(3):376-84.
37. Yun SJ, Choi MS, Piao MS, et al. Serum lactate dehydrogenase is a novel marker for the evaluation of disease severity in early stage of toxic epidermal necrolysis. *Dermatology*. 2008;217(3):254-9.
38. Ramírez-González MD, Herrera-Enríquez M, Villanueva-Rodríguez LG, Castell-Rodríguez AE. Role of epidermal dendritic cells in drug-induced cutaneous adverse reactions. *Handb Exp Pharmacol*. 2009;188:137-62.
39. Viard L, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science*. 1998;282(5388):490-3.
40. Majumdar S, Mockenpaut M, Rojeau J, Twmsed A. Interventions for toxic epidermal necrolysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2002;4:CD0011435.
41. Mangla K, Rastogi S, Goyal P, Sloanki RB, Rawl RC. Efficacy of low dose intravenous immunoglobulin in children with toxic epidermal necrolysis: an open uncontrolled study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005;71(6):398-400.
42. Tristani-Firouzi P, Petersen MJ, Saffie JR, Morris SE, Zone JJ. Treatment of toxic epidermal necrolysis with intravenous immunoglobulin in children. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47(4):548-52.
43. Kühn-Córdova I, Ramírez-Bouchan D, Gamboa-Marrufo JD. Uso de inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de la necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. *An Pediatr*. 2007;67(1):68-73.
44. Worswik S, Cotliar J. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review treatment options. *Dermatologic Therapy*. 2011;24(2):207-8.
45. Sotelo-Cruz N. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Revisión de 10 casos. 2^o Coloquio Internacional de Toxicología Clínica Hospital Juárez, SSA; 21-23 de septiembre, 2011; México, D.F. (datos no publicados).
46. Gregory DG. Treatment of acute Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using amniotic membrane: a review of 10 consecutive cases. *Ophthalmology*. 2011;118(5):908-14.
47. Spies M, Sanford AP, Aili Low JF, Wolf SE, Herndon DN. Treatment of extensive toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics*. 2001;108(5):1162-8.
48. Adzick NS, Kim SH, Bondoc CC, Quinby WC, Remensnyder JP. Management of toxic epidermal necrolysis in a patient a burn center. *Am J Dis Child*. 1985;139(5):499-502.
49. Khaili B, Bahna S. Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97(3):272-80.
50. Ferrándiz-Pulido C, García-Fernández D, Domínguez-Sampedro P, García-Patos V. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of the experience with pediatrics patients in a university hospital. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(10):1153-9.
51. Finklestein Y, Soon GS, Acuna P, et al. Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics*. 2011;128(4):723-8.