

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

Síndrome de Lyell o Necrólisis Epidérmica Tóxica: A propósito de un caso pediátrico de una niña indígena en un hospital de tercer nivel.

María José Jaramillo Cartwright

Medicina

Trabajo de integración curricular presentado como requisito  
para la obtención del título de Médico

Quito, 16 de diciembre de 2019

**Universidad San Francisco de Quito USFQ**

**Colegio de Ciencias de la Salud**

**HOJA DE CALIFICACIÓN  
DE TRABAJO DE INTEGRACIÓN CURRICULAR**

**Síndrome de Lyell o Necrólisis Epidérmica Tóxica: A propósito de un caso pediátrico de una niña indígena en un hospital de tercer nivel**

**María José Jaramillo Cartwright**

**Calificación:**

**Nombre del profesor, Título académico**

Luis Alberto Pedroza , Ph.D.

**Firma del profesor:**

\_\_\_\_\_

Quito, 16 de diciembre de 2019

## Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante:

---

Nombres y apellidos:

María José Jaramillo Cartwright

Código:

00116493

Cédula de identidad:

1716205214

Lugar y fecha:

Quito, 16 de diciembre de 2019

## RESUMEN

El presente caso describe el cuadro clínico de una paciente indígena de 8 años de edad con antecedentes de uso de medicina herbal desconocida que acude a un Hospital Básico por la presencia de lesiones maculares violáceas en región facial con alza térmica no cuantificada, con posterior aparición de bullas y lesiones descamativas en cara y cuello tras tratamiento inicial con antibioticoterapia. Es referida a un Hospital General, donde desarrolla un empeoramiento del cuadro y es diagnosticada de una *Erupción Variceliforme de Kaposi*, pero tras antibioticoterapia y antivirales se mantiene febril y evidencia progresión de lesiones dermatológicas e insuficiencia respiratoria con necesidad de Unidad de Cuidados Intensivos. Posteriormente es referida una vez más, a un Hospital de Tercer Nivel con descamación y necrosis extensiva de cara, cuello, tórax anterior y posterior y extremidades proximales; donde es catalogada como un *Síndrome de Stevens-Johnson* de etiología desconocida. Se mantiene con manejo de gran quemado con adaptación a necesidades pediátricas por un periodo de 92 días, con resultados positivos y secuelas mínimas.. Dado que el conocimiento de la incidencia o prevalencia en este espectro patológico en la población pediátrica a nivel mundial es extremadamente bajo y en menor cuantía a nivel de Latino América y Ecuador y el remanente de  $\frac{1}{3}$  de los casos se mantienen como etiología idiopática; con este caso se busca discutir el diagnóstico diferencial de los grandes simuladores del Síndrome de Stevens Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica, el uso de un modelo multivariable como apoyo diagnóstico y una probable etiología en medicina herbal.

**Palabras clave:** Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica, Pediatría, medicina alternativa, Dermatología.

## ABSTRACT

This report describes a clinical case of an indigenous 8-year-old patient with history of unknown herbal medicine use that seeks care in a Basic Hospital due to facial purple macular lesions with febrile response, followed by appearance of bullas and sloughing in facial and cervical area after antibiotic therapy. She has a referral to a General Hospital, where she presents worsening of symptoms and is diagnosed as a *Kaposi Varicelliform Eruption*, but after antibiotic and antiviral therapy, she persists febrile and presents progression of the dermatologic lesions and respiratory failure that requires Intensive Care Unit care. She has a referral to a Tertiary Hospital with sloughing and extensive necrosis of the face, neck, anterior and posterior thorax and proximal extremities; where she is diagnosed as Stevens - Johnson syndrome of unknown etiology. She receives a severely burned patient care with adaptation to pediatric needs for a 92-day lapse, with positive results and minimal sequelae. Taking into consideration the lack of knowledge regarding incidence or prevalence in this pathological spectrum in the pediatric population worldwide, and lower in Latin America and Ecuador. Also, with the fact that  $\frac{1}{3}$  of cases remain as idiopathic etiology; with this clinical case the differential diagnosis of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis from their most common mimickers will be discussed, as well as using a multivariable model as diagnostic support and a probable etiology in herbal medicine.

**Key words:** Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis, Pediatrics, alternative medicine, Dermatology.

**TABLA DE CONTENIDO**

<b>Introducción.....</b>	<b>9</b>
<b>Presentación del caso clínico .....</b>	<b>13</b>
Antecedentes clínicos .....	13
Presentación clínica y desarrollo del caso .....	14
Ingreso a Hospital Básico y referencia a Hospital General .....	14
Ingreso a Hospital de Tercer Nivel.....	18
<b>Diagnóstico diferencial y análisis del caso.....</b>	<b>25</b>
<b>Aplicación de modelo multivariable para probabilidad de sjs/net .....</b>	<b>31</b>
<b>Modus operandi en base a la literatura.....</b>	<b>33</b>
<b>Fisiopatología y mediadores inmunológicos.....</b>	<b>37</b>
<b>Reacción medicamentosa sin exposición a fármacos.....</b>	<b>40</b>
<b>Conclusiones .....</b>	<b>41</b>
<b>Referencias bibliográficas.....</b>	<b>42</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla #1.</b> <i>Clasificación de entidades bullosas en base a presentación clínica.</i> .....	10
<b>Tabla #2.</b> <i>Valores de exámenes paraclínicos obtenidos el 24/08/2018</i> .....	15
<b>Tabla #3.</b> <i>Valores de exámenes paraclínicos obtenidos el 25/08/2018</i> .....	16
<b>Tabla #4.</b> <i>Gasometría arterial obtenida posterior a tratamiento de diagnóstico inicial</i> .....	17
<b>Tabla #5.</b> <i>Exámenes paraclínicos complementarios al ingreso de la paciente en Hospital de Tercer Nivel de atención.</i> .....	22
<b>Tabla #6.</b> <i>SCORTEN: escala de mortalidad de pacientes con Necrosis Epidérmica Tóxica</i> .....	33

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura #1.</b> Lesiones corporales en torácica, abdominal anterior y miembros inferiores al ingreso de la paciente .....	19
<b>Figura #2.</b> Lesiones corporales en región torácica posterior al ingreso de la paciente .....	19
<b>Figura #3.</b> Lesiones faciales con edema unilateral al ingreso de la paciente .....	20
<b>Figura #4.</b> Resultados tras 92 días de tratamiento de la paciente. ....	24
<b>Figura #5.</b> Modelo para probabilidad de diagnóstico de SJS/NET según Weinkle et al. (2019) .....	32
<b>Figura #6.</b> Análisis de Kaplan-Meier de supervivencia de pacientes con NET basada en el SCORTEN.....	34

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Stevens Johnson (SJS) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), conocida también como enfermedad de Lyell por su introducción por Alan Lyell (1956), son dos reacciones mucocutáneas severas. Se caracterizan por necrosis extensiva y separación de la epidermis (Stern, Divito, 2017), con máculas purpúricas eritematosas y lesiones en “diana” (Magaña, M., 2012) que suelen avanzar hacia lesiones bullosas y desprendimiento total. Los pacientes pueden presentar una fase prodrómica con fiebre, tos, coriza, odinofagia y malestar general, seguido de las lesiones dermatológicas y mucosas (Del Pozzo-Magaña, B, Lazo-Langner, A., 2016). Dentro de las observaciones histopatológicas, se incluye la observación de apoptosis marcada de queratinocitos en la epidermis con separación dermo-epidérmica y necrosis epidérmica, resultando en bullas y derrames cutáneos (Wen-Hung, C., et al., 2008)

La fisiopatología de la NET es extremadamente similar a aquella de la de un gran quemado implicando un mayor reto en el manejo y tratamiento de la misma. En el caso de que no exista un diagnóstico y tratamiento temprano, el involucramiento de la mucosa tanto genital como ocular se asocia a secuelas serias, al igual que a una mortalidad alrededor del 30% (Estrella-Alonso, et al., 2017). Aunque los hallazgos de laboratorio no son específicos, existen ciertos parámetros hematológicos o bioquímicos que pueden presentar anomalías, incluido funciones hepática y renal. Sin embargo, el diagnóstico se mantiene netamente clínico y en caso de que no existan conclusiones claras, se puede utilizar la biopsia de piel para descartar otros diagnósticos en base a la vacuolización de la membrana basal y la apoptosis de los queratinocitos (Martínez-Cabriales, SA., et al., 2015)

Tanto el SJS como la NET, se encuentran dentro del mismo espectro de patologías del Eritema Multiforme (EM), una clasificación desde 1993 en los trabajos de Bastuji-Garin et al., y que han sido modificadas hacia entidades intermedias entre dichas patologías. La diferenciación entre estas tres se basa en las manifestaciones dermatológicas de la patología como tal, resumido en la Tabla #1.

**Tabla #1**

*Clasificación de entidades bullosas en base a presentación clínica.*

Eritema multiforme bulloso	Síndrome de Stevens-Johnson	Síndrome de solapamiento entre Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica	Necrólisis Epidérmica Tóxica
Desprendimiento de menos del 10% de la SCT* <b>más</b>	Desprendimiento de menos del 10% de la SCT <b>más</b>	Desprendimiento entre 10% a 30% de la SCT	Desprendimiento de más del 30% de la SCT <b>más</b>
Lesiones en diana típicas <b>o</b>	Máculas dispersas** <b>o</b>	Máculas dispersas <b>o</b>	Máculas dispersas o lesiones en diana atípicas, planas <b>o</b>
Lesiones en diana atípicas, elevadas	Lesiones en diana atípicas, planas	Lesiones en diana atípicas, planas	Desprendimiento de menos del 10% de la SCT sin máculas o lesiones en diana**

\*SCT: Superficie Corporal Total

\*\* Las membranas mucosas usualmente están afectadas en el 90% de los pacientes.

\*\*\* Presentación atípica sin máculas de esta entidad.

*Nota:* Adaptado de Bastuji-Garin, S., Rzany, B., Stern, R. et al. (1993) *Archives of Dermatology* 129:92.

Sus factores de riesgo incluyen ser portadores del Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), malignidad activa con mayor prevalencia en cáncer hematológico y factores genéticos. Del mismo modo, el estar expuesto a altas dosis de medicamentos, tener antecedentes de lupus eritematoso sistémico o estímulos físicos como luz ultravioleta o terapia de radiación pueden llegar a ser cofactores (Mittmann, N., Knowles, SR., et al., 2012).

El Síndrome de Stevens-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica son patologías raras pero que pueden llegar a ser mortales, en su mayoría manifestandose secundario al uso de diferentes fármacos. Sin embargo, se desconoce todavía una amplia cantidad de su mecanismo de la enfermedad, incidencia y epidemiología (Frey, N., Jossi, J. et al, 2017), con los datos siendo aún menores y en su mayoría escasos para la región de Latino América y el Ecuador; menos aún en la población pediátrica como tal. En el ámbito global, de manera estimada se consideran que existen de dos a siete casos por cada millón de personas al año, siendo más común el Síndrome de Stevens-Johnson que la Necrólisis Epidérmica Tóxica (Chan, HL., Stern, RS., et al. 1990), sin embargo, la información obtenida para estos datos es extremadamente antigua, y los estudios de incidencia o prevalencia actuales de la enfermedad se realizan solo a nivel nacional. Estas dos patologías pueden ocurrir en pacientes de cualquier edad, con mayor incidencia en mujeres que en hombres con un ratio de masculino a femenino de 1:2 aproximadamente (Sekula, P., Dunant, A. et al., 2013), pero existe escasa información en relación a la epidemiología en la población pediátrica (Hsu, D., et al., 2017).

Como fue mencionado previamente, desafortunadamente no existen datos en relación a la incidencia o prevalencia de patologías como el Síndrome de Stevens-Jhonson o la Necrólisis Epidérmica Tóxica de por si en la población latinoamericana, menos aún en la población pediátrica ecuatoriana. La mayoría de estos estudios se encuentran con un enfoque en países

asiáticos, más aún con las posibles relaciones de variaciones del HLA en dichas poblaciones. A pesar de que existen casos reportados por médicos ecuatorianos, tales como el de Paredes-Lascano et al. (2018), la evidencia de este espectro es netamente escasa. La relevancia de conocer la susceptibilidad o factores de riesgo en nuestra población; al igual que el reporte de casos incidentes en el país, es de vital importancia, para así poder dar un tratamiento adecuado y evitar las altas tasas de mortalidad que éstas patologías pueden llegar a representar.

Por otro lado, la etiología de la enfermedad en su mayoría se atribuye como secundario al uso de fármacos en su mayoría, tales como el alopurinol, los antiepilépticos aromáticos, antibacterianos y ciertos antiinflamatorios; con otras causas siendo más investigadas como las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae* (Canavan, TN, et al., 2015). Sin embargo, un tercio de los casos de NET se mantienen sin causa atribuible (Sassolas, B. et al, 2010), y cada día nueva literatura en relación a posibles mecanismos de susceptibilidad y origen de esta patología. Entre otras posibles causas que se han identificado se encuentran vacunaciones, enfermedades sistémicas, medicinas herbales y ciertos alimentos; sin embargo, al no existir una relación suficiente se han mantenido como causas idiopáticas.

En el presente trabajo se busca describir un caso de una niña indígena ecuatoriana de 8 años con una presentación típica de una necrólisis epidérmica tóxica de etiología desconocida, con probable origen en el uso de medicina alternativa o herbal, que fue tratada como un Síndrome de Stevens-Johnson en un Hospital de Tercer Nivel pediátrico del Ecuador.

## PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

### Antecedentes clínicos

Se trata de una paciente femenina de 8 años tres meses de etnia indígena, grupo sanguíneo ORH(+) con lugar de residencia en la parroquia Tixsán, en el nororiente de Alausí en la provincia de Chimborazo. Es producto de primera gesta.

En relación a sus antecedentes patológicos personales, diferenciamos como antecedentes prenatales la presencia de cinco controles prenatales con realización de una ecografía obstétrica dentro de parámetros de la normalidad. Durante el embarazo, la madre recibió suplementos vitamínicos y hierro; sin embargo, no recibió ácido fólico. Del mismo modo, recibió 2 dosis de inmunizaciones anitetánicas y se realizó pruebas rápidas de screening para el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) y sífilis (VDRL) con resultados negativos. En la semana 12 de embarazo, la madre presentó una amenaza de aborto; sin embargo, se trató al momento con reposo en casa, y se continuó con un transcurso dentro de la normalidad del embarazo. Como antecedentes natales, la paciente nace de un parto cefalo-vaginal a término, sin complicaciones, con APGAR de 8 al minuto y 9 a los cinco minutos, llanto inmediato y alojamiento conjunto inmediato con lactancia materna exclusiva en las primeras horas de vida. La paciente tuvo una infección connatal no especificada por la madre, siendo superada exitosamente.

Ahora, dada la etiología de la enfermedad, es relevante considerar aspectos de posible atopía en su historia postnatal; sin embargo, su historia nutricional no contiene datos llamativos en este sentido. La paciente se alimentó de lactancia materna exclusiva hasta los 3 meses, complementando al inicio con fórmula láctea inicial. Del mismo modo, se realizó ablactación a los 3 meses con colada de máchica, arroz de cebada y puré de frutas; hasta ser incluida en la

dieta familiar a los 8 meses. Por otro lado, en relación a su desarrollo psicomotriz la paciente tuvo sonrisa social al mes de nacimiento, con historia de sostén cefálico inicial débil, pero con progresión a sedestación sin ayuda a los 7 meses, gateo a los 8 meses y marcha completa a los 9 meses. La paciente no presenta antecedentes quirúrgicos y en hábitos se mantiene un ritmo alimentario de tres comidas diarias, miccional y defecatorio de tres ocasiones al día, no medicación habitual, no transfusiones sanguíneas previas y su madre desconoce la presencia de reacciones alérgicas.

Por otro lado, la paciente no presentaba antecedentes de importancia en el ámbito familiar. Madre niega que familiares hayan presentado algún tipo de síntoma de atopía, enfermedades de calidad autoinmune o episodios similares a los de la paciente.

### **Presentación clínica y desarrollo del caso**

La paciente inicia los síntomas el 22 de agosto del 2018, cuando sin causa aparente, de acuerdo a la madre la paciente presenta lesiones papulosas y pruriginosa de 1 milímetro de diámetro en el rostro; que posteriormente se diseminan en todo el cuerpo. Estas lesiones se acompañaron de alza térmica no cuantificada. Comentó que previamente cursó un cuadro gripal corto semanas antes del desarrollo de estos síntomas, pero niega exposición a fármacos, cremas, ungüentos, alimentos u otra sustancia distinta de lo habitual.

### **Ingreso a Hospital Básico y referencia a Hospital General**

En horas de la madrugada, el 23 de agosto de 2018 es llevada a un Hospital Básico de la zona, en donde es valorada en emergencias. Ahí, se trata inicialmente con ibuprofeno en dosis de 300 miligramos vía oral cada 8 horas, y ceftriaxona por vía intravenosa 1 gramo cada 12 horas.

Posterior a esta intervención, las lesiones que presentaba la paciente se exacerbaban, por lo que se decide realizar una referencia al Hospital General más cercano.

En el Hospital General, de acuerdo a la epicrisis entregada, la paciente ingresó aletargada pero orientada en tiempo, espacio y persona. Se encontraba álgica e irritable. La piel se encontraba eritematosa, cubierta con pápulas y placas descamativas en todo el cuerpo; acompañado de eritrodermia total y edema con mayor predominancia en hemicara derecha con una lesión violácea costrosa grande con eritema y edema. Su tórax se encontraba expansible y simétrico, con auscultación cardíaca y pulmonar dentro de parámetros normales. Su tono, fuerza y movilidad no era valorable, dado que se encontraban disminuidas por la presencia de dolor de elevada intensidad en todo el cuerpo. Se realizan exámenes paraclínicos para su diagnóstico, que pueden ser observados en la Tabla #2.

**Tabla #2**

*Valores de exámenes paraclínicos obtenidos el 24/08/2018*

Parámetro	Valor de la paciente	Valor de referencia
Glóbulos blancos	8 000 /uL	3500 – 10 000 /uL
Basófilos	0,0 10 <sup>3</sup> /uL	0 – 0.20 10 <sup>3</sup> /uL
Eosinófilos	1,4	0 – 0.60 10 <sup>3</sup> /uL
Neutrófilos	87,3%	40 – 65%
Linfocitos	8,2%	18 – 45%
Monocitos	3,1%	3 – 10%
Hematocrito	38,7%	35.5 – 44.8
Hemoglobina	13,20 g/dL	12 – 15.8 g/dL
Glóbulos Rojos	4,68 10 <sup>6</sup> /uL	4.0 – 5.20 10 <sup>6</sup> /uL
Plaquetas	251,000/ uL	150 000 – 450 000 /uL

*Laboratorios y valores de referencia obtenidos de Hospital General del área.*

Posteriormente, al día siguiente a manera de control se realizaron exámenes paraclínicos complementarios de seguimiento y progreso, que se pueden observar en la Tabla #3

**Tabla #3**

*Valores de exámenes paraclínicos obtenidos el 25/08/2018*

Parámetro	Valor de la paciente	Valor de referencia
Glóbulos blancos	2 800/uL	3500 – 10 000 /uL
Neutrófilos	59%	40 – 65%
Linfocitos	33,7%	18 – 45%
Hematocrito	40,2%	35.5 – 44.8
Hemoglobina	13,40 G/DL	12 – 15.8 g/dL
Plaquetas	206,000	150 000 – 450 000 /uL
TP	15,50 SEG	11 – 13.5 segundos
TTP	33,80 SEG	25 – 35 segundos
INR	1,41	0.8 – 1.1
Glucosa	102 mg/dL	70 – 100 mg/dL
Creatinina	0,46 mg/dL	0.5 – 0.90 mg/dL
Ácido úrico	3,20 mg/dL	2.4 – 6 mg/dL
Bilirrubina total	0,50 mg/dL	0.1 – 1.2 mg/dL
Proteínas totales	5,4 g/dL	6.0 – 8.3 g/dL
Albúmina	2,7 g/dL	3.4 – 5.4 g/dL
Globulina	2,7 g/dL	2.3 – 3.4 g/dL
TGO	78,8 U/L	5 – 40 U/L
TGP	55 U/L	7 – 565 U/L
Fosfatasa alcalina	111 U/L	44 – 147 U/L

*Laboratorios y valores de referencia obtenidos de Hospital General del área.*

En base a esto, se realiza una interconsulta al área de dermatología del mismo hospital, en donde se llega a un diagnóstico de *erupción variceliforme de Kaposi*, con indicación de dexametasona 4 miligramos intravenoso cada 12 horas, ranitidina 25 miligramos intravenoso cada 8 horas, permanganato de potasio tópico tres veces al día, oxacilina 700 miligramos intravenoso cada 6 horas y gentamicina 45 miligramos endovenoso cada 8 horas. La paciente a las horas de la administración del tratamiento en mención, desarrolla hipotensión arterial con presión arterial media de 43 mm Hg con incrementado trabajo respiratorio; por lo que se realiza una gasometría arterial que se puede observar en la Tabla #4.

**Tabla #4**

*Gasometría arterial obtenida posterior a tratamiento de diagnóstico inicial*

Parámetro	Valor de la paciente	Valor de referencia
pH	7,4	7.25-7.35
PCO2	23,0 mm Hg	38-42 mm Hg
PO2	97,6 mm Hg	80 – 100 mm Hg
HCO3	15,5 mEq/L	22 – 26 mEq/L
Hematocrito	35%	35.5 – 44.8%
Lactato	0,98 mg/dL	<2 mg/dL

*Laboratorios y valores de referencia obtenidos de Hospital General del área.*

Aparentemente la paciente inicia una alcalemia de origen respiratorio, con tendencia a la somnolencia y aumento del trabajo respiratorio con retracciones intercostales y subcostales.. Ante esto, se realiza una interconsulta al departamento de terapia intensiva, quienes inician aciclovir 250 miligramos intravenoso cada 6 horas y se indica la necesidad de UCI pediátrica con transferencia al tercer nivel.

### **Ingreso a Hospital de Tercer Nivel**

El 26 de agosto de 2018 es transferida desde el Hospital General a un Hospital Pediátrico de Tercer Nivel de atención en Quito, ingresando con signos vitales de frecuencia cardiaca 126 latidos por minuto, frecuencia respiratoria 24 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno de 95% y temperatura de 36° centígrados. Al ingreso la paciente se encontraba despierta, irritable al manejo, febril, hidratada y orientada en tiempo, persona y espacio.

En la piel, se encontraban flictenas violáceas de entre 0.5 a 5 centímetros, generalizadas, que involucraban cara, cuello, tórax anterior y posterior, abdomen, extremidades y genitales; con áreas denudadas a nivel de brazo izquierdo y cara. A nivel facial se hallaban lesiones vesiculosas violáceas. Presentaba signo de Nikolsky positivo. Si se toma en cuenta la edad de la paciente, se puede calcular la extensión de las lesiones con la tabla de porcentaje de los segmentos corporales según la edad de Lurd y Browder, conocida como la regla de los 9. En este caso, al tener afección de tórax anterior, posterior, cabeza, cuello y parte de las extremidades se podría decir que se aproxima a un 70% de la superficie corporal total. En la Figuras #1, #2 y #3 se observan las lesiones de la paciente.



**Figura #1** Lesiones corporales en torácica, abdominal anterior y miembros inferiores al ingreso de la paciente



**Figura #2** Lesiones corporales en región torácica posterior al ingreso de la paciente



**Figura #3** Lesiones faciales con edema unilateral al ingreso de la paciente

En relación al resto del examen físico, la paciente tenía una cabeza normocefálica con cabello de implantación normal para la edad y sexo. Oídos sin secreciones, con presencia de una vesícula serohemática en conducto auditivo externo izquierdo. Pupilas isocóricas, normoreactias a la luz, escleras anictéricas. Conjuntiva palpebral bilateral edematosa, con edema palpebral de +/-+++. La apertura ocular se encontraba limitada por el edema, y por la presencia de secreción serohemática. Sus mucosas orales estaban húmedas, con labios cubiertos por costras serohemáticas y presencia de abundante sialorrea; mientras que las mucosas nasales se encontraban permeables y sin secreciones.

En cuello, la movilidad pasiva se encontraba conservada, con ausencia de dolor o adenopatías. Existían levemente lesiones vesiculares serohemáticas y áreas denudadas en cara cervical anterior, con mayor predominancia en regiones caudales. Tórax simétrico, expansible, sin retracciones intercostales. Su tórax llegó con un vendaje colocado, el cual se encontraba limpio y seco.

La auscultación pulmonar demostró un murmullo vesicular conservado, sin ruidos sobreañadidos, y el examen cardíaco tenía ruidos cardíacos rítmicos, sin ruidos sobreañadidos. El abdomen tenía flictenas violáceas difusas, con ruidos hidroaéreos presentes y se encontraba suave, depresible y no doloroso a la palpación. En región inguinogenital se presencian genitales externos femeninos con lesiones vesiculares violáceas, no secreciones o edema. Sus extremidades eran simétricas, sin edema y con llenado capilar de 2 segundos, con leves lesiones vesiculares violáceas difusas.

Se realizan exámenes paraclínicos complementarios a la paciente, que pueden ser observados en la Tabla #5.

**Tabla #5**

*Exámenes paraclínicos complementarios al ingreso de la paciente en Hospital de Tercer Nivel de atención.*

Parámetro	Valor en la paciente	Valor de referencia
Leucocitos	2300 / uL	3500 – 10 000 /uL
Neutrófilos	68,7%	40 – 65%
Linfocitos	23%	18 – 45%
Eosinófilos	2%	0 – 0.60 10 <sup>3</sup> /uL
Monocitos	5,5%	3 – 10%
Hemoglobina	14 g/dL	12 – 15.8 g/dL
Hematocrito	44,6%	35.5 – 44.8%
Plaquetas	205,000 /uL	150 000 – 450 000 /uL
Glucosa	128 mg/dL	70 – 100 mg/dL
Urea	31,5 mg/dL	4.0 – 5.2 mg/dL
Creatinina	0,30 mg/dL	0.5 – 0.90 mg/dL
TGO	54,5 U/L	5 – 40 U/L
TGP	55,7 U/L	7 – 565 U/L
Bilirrubina total	0,40 mg/dL	0.1 – 1.2 mg/dL
Fosfatasa alcalina	102,5 U/L	44 – 147 U/L
Proteínas totales	5,7 g/dL	6.0 – 8.3 g/dL
Albúmina	3,60 g/dL	3.4 – 5.4 g/dL
PCR	6,60 mg/dL	0 – 0.1 mg/dL
Procalcitonina	1,61 ng/dL	0 – 0.05 ng/mL
Calcio total	9,2 mg/dL	8 – 10.5 mg/dL
Fósforo	3,40 mg/dL	3.8 – 6.8 mg/dL
Magnesio	2,10 mEq/L	1.5 – 2 mEq/L
Sodio	138 mEq/L	135 – 145 mEq/L
Potasio	4,71 mEq/L	3.5 – 5 mEq/L
Cloro	104 mEq/L	95 – 110 mEq/L

TP	12 segundos	11 – 13.5 segundos
TTP	25,3 segundos	25 – 35 segundos
INR	0,99	0.8 – 1.1
pH	7,42	7.25-7.35
PCO2	31 mm Hg	38-42 mm Hg
HCO3	20,10 mEq/L	22 – 26 mEq/L
Exceso de base	-4	-2 a +2

*Laboratorios y valores de referencia obtenidos de Hospital Pediátrico de Tercer Nivel.*

Se inicia tratamiento con dextrosa en agua al 5% 1600 mililitros más cloruro de sodio 45mEq, cloruro de potasio 20 mEq intravenosos cada 24 horas; además vancomicina 375 miligramos intravenoso cada 6 horas. Se consideró el uso de inmunoglobulina intravenosa, sin embargo fue descartado por el médico tratante. Se solicita una valoración por el departamento de Reumatología, quienes descartan manejo por su servicio. Oftalmología receta lágrimas artificiales y tobramicina oftálmica tres veces al día, y Cirugía Plástica inicia curaciones con sulfadiazina de plata y una limpieza quirúrgica al día siguiente.

La paciente se mantuvo ingresada en el área de infectología por un tiempo de 92 días, en donde su tratamiento se basó en aislamiento de contacto, y un esquema de antibioterapia con vancomicina. Durante este tiempo, la paciente desarrollo una aparente sobreinfección del área torácica con cultivo positivo para *Pseudomonas aeruginosa*, lo que fue tratado con un esquema de piperacilina-tazobactam por un periodo de 15 días. Del mismo modo, se realizaron en el transcurso de los tres meses un total de 5 limpiezas quirúrgicas, y limpieza con curación con

sulfadiazina de plata, gasas vaselinadas y cambio de vendajes cada 48 horas. La evolución de la paciente fue favorable, con re-epitelización casi en su totalidad.



**Figura #4** Resultados tras 92 días de tratamiento de la paciente.

No se realizó biopsia de piel o marcadores serológicos de SJS/NET.

Las secuelas de la NET incluyen hipo o hiperpigmentación post-inflamatoria, cicatrices, uveítis, keratitis, defectos corneales, ceguera, colangitis esclerosante, bronquilitis obliterante, estridor, trombosis venosa, entre otros (Del Pozzo-Magaña, Lazo-Langner, A., 2016). En el caso de la paciente, sus secuelas se limitaron a una hipopigmentación, sin alteraciones funcionales como tal.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y ANÁLISIS DEL CASO

En primer lugar, se debe tomar en consideración tanto el aspecto clínico como el de laboratorio para la realización de un diagnóstico diferencial. Las reacciones medicamentosas, como tal, al igual que las lesiones dermatológicas en la piel en pacientes pediátricos se encuentran en un espectro amplio de presentaciones clínicas y variaciones. La paciente presenta un cuadro de lesiones dermatológicas a manera de pápulas pruriginosas de 1 cm de diámetro en la región facial, antecedidas de un cuadro gripal y sin exposición a un fármaco o sustancia previamente. Dichas pápulas se acompañaban de un alza térmica no cuantificada, que posteriormente se diseminan hacia el tronco y posteriormente con una distribución acral. Las lesiones eran dolorosas, y se desarrollaron hacia vesículas violáceas de 0.5-1 cm de diámetro, con descamamiento. En relación a las pruebas de laboratorio, presenta una leucopenia con leve eosinofilia, elevación de glucosa, urea, PCR, PCT y levemente TGO. Hay una disminución de las proteínas totales, fósforo y magnesio. En la gasometría se observa una alcalosis respiratoria compensada ( $\text{HCO}_3$  esperado=  $22.2 \pm 2$ , valor real 20.10), probablemente de origen de hipocapnia primaria de manera secundaria al dolor.

Al ser edad pediátrica, a pesar de ser más común en edades menores a los 6 años, y por la presentación del caso clínico, es inevitable tomar en consideración el **Síndrome de la Piel Escaldada** causada por *Staphylococcus aureus*, cuyo curso es la presentación de eritema generalizado que sigue rápidamente a desarrollo de bullas flácidas y descamación. Puede acompañarse también de signo de Nikolsky positivo (Neubauer, HC., et al., 2018). Esta enfermedad usualmente se causa secundario a un foco infeccioso de *S. aureus* como impétigo,

conjuntivitis bacteriana o lesiones iatrogénicas, sin embargo, nuestra paciente no cuenta con estos antecedentes. Del mismo modo, las lesiones cutáneas suelen encontrarse con mayor frecuencia acentuados en los pliegues cutáneos como el cuello, axila, pliegues inguinales y línea glútea; con un eritema sutil acompañante; distinto a la presentación clínica de la paciente.

Dado que se encuentra dentro del espectro de la enfermedad como tal, el **Eritema Multiforme** debe entrar dentro del diagnóstico diferencial como tal. A pesar de que no es distinguible en la biopsia, se clasifica como una enfermedad distinta clínicamente (Lim, V., et al., 2016). Como fue mencionado previamente, esta entidad se caracteriza por afectar a menos del 10% de la superficie corporal total, y se presenta clásicamente con lesiones en diana. La paciente tenía una afección de alrededor de 70% de la superficie corporal total, lo cual descarta de inicio la posibilidad de un **Eritema Multiforme**. Del mismo modo, la progresión de las lesiones nos alejan de este diagnóstico, dado que comúnmente se presentan como lesiones simétricas en las extremidades distales, y en su mayoría provocado por el Virus del Herpes Simple o *Mycoplasma pneumoniae* (Lim, V., et al., 2016), de los cuales no contamos con factores de riesgo claros en esta paciente.

Uno de los diagnósticos dados a la paciente fue la **Erupción Valiceriforme de Kaposi**, conocido también como *Eccema herpeticum*, una dermatosis aguda que usualmente se da en pacientes con dermatitis atópica y que se encuentra causado por el Virus del Herpes Simple tipo I. Las lesiones dermatológicas en esta patología se caracterizan por ser vesículas agrupadas, monomorfas y cupuliformes que se desarrollan hacia pústulas y posteriormente a costras hemorrágicas dolorosas y pueden acompañarse de malestar general, fiebre y linfadenopatías (Morata, J., y Morata, L., 2017). Del mismo modo, es más común que se dé si los pacientes se encuentran con agentes inmunosupresivos y mejora ante la administración de antivirales. En el

caso de la paciente, no solo el cuadro clínico y las lesiones dermatológicas son distintas a las usualmente descritas en la literatura, pero por este diagnóstico fue administrada con un antiviral; sin mejoría del cuadro. Esto distancia a la paciente de un diagnóstico de Erupción Variceliforme de Kaposi.

En la Tabla #2, los resultados de laboratorio nos demuestran una leve eosinofilia, lo cual podría dirigirnos hacia un síndrome de **Reacción a Fármacos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (DRESS Syndrome)** o el síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos. Este síndrome es una patología potencialmente mortal que se observa en niños y adultos, usualmente como una erupción morbiliforme cutánea con fiebre, linfadenopatía, anormalidades hematológicas y manifestaciones multiorgánicas; incluyendo manifestaciones hematológicas, hepáticas, renales, pulmonares, cardíacas, neurológicas, gastrointestinales y hematológicas (Husain, Z., et al., 2013). Su etiología se asocia con la activación de linfocitos, defectos enzimáticos de metabolización de fármacos, eosinofilia y la reactivación del Herpesvirus Humano 6; con posible asociación de ciertos haplotipos de HLA con susceptibilidad a este síndrome como el HLA-B\*5801 (Illing, PT., Purcell, A.W., McCluskey, J., 2017). En la mayoría de pacientes, la sintomatología de esta afección inicia dos a seis semanas posterior a la iniciación de la medicación, y la latencia usualmente es mayor que las erupciones relacionadas a fármacos. La erupción inicia de manera morbiliforme que progresa rápidamente a un eritema difuso, confluyente e infiltrado con acentuación folicular, y se determina como DRESS cuando involucra más del 50% de la superficie corporal total y/o incluye dos o más de edema facial, lesiones infiltrantes, descamamiento y púrpura. El edema facial es simétrico, persistente y se asocia con eritema (Kardaun, SH., et al, 2013). Para el diagnóstico del síndrome de DRESS se han propuesto como criterios diagnósticos la necesidad de hospitalización, rash agudo y la sospecha

de una reacción relacionada a fármacos, más tres de las cuatro manifestaciones sistémicas de fiebre mayor a 38 grados centígrados, linfadenopatía por lo menos que involucre dos regiones, involucramiento de por lo menos un órgano interno y anormalidades hematológicas que incluyen linfocitosis, eosinofilia o trombocitopenia (Khetarpal, S., Fernandez, A., 2017). En el estudio realizado por Kardaun, et al. (2013) como parte del estudio RegiSCAR encuentran una relación del 95% de pacientes con leucocitosis, que no se observa en el caso inicial de nuestra paciente, si no todo lo contrario con una leve linfopenia. Del mismo modo, la presencia de hipereosinofilia (más de 1500 células por uL) no es alcanzada en este caso. Por último, la ausencia de afección sistémica o linfadenopatía en la presentación del caso como parte de la triada de este síndrome, hace menos probable que la etiología de esta paciente sea un Síndrome de DRESS.

El **Exantema Morbiliforme** sigue el mismo patrón del descrito en el caso clínico, sin embargo, confluye más en zonas de presión, flexión o traumatismo y cursa con prurito que suele ser intenso, con edema acral. Del mismo modo, no suele involucrar las mucosas o tener el dolor característico de las lesiones. Rara vez se presenta con pústulas o bullas, e involucran predominantemente el tronco y las extremidades proximales. Lo mismo sucede con la **Erupción Fija Generalizada Bullosa Secundaria a Medicamentos**, caracterizada por máculas rojizas/marrones o placas con bullas largas y flácidas.; pero también evita las mucosas y las lesiones no necesariamente son dolorosas. Ambas entidades son descartadas por la gravedad del cuadro de la paciente.

La **Pustulosis Exantematosa Generalizada Aguda (AGEP)** es una erupción aguda caracterizada por pústulas estériles no foliculares en el contexto de un eritema edematoso, usualmente con fiebre y leucocitosis (Abhishek, D., et al, 2018). En su presentación clínica, se

manifiesta con un desarrollo rápido de las pústulas desde docenas a cientos. Suele iniciar en el área facial o áreas intertriginosas que se extiende rápidamente a tronco y extremidades con una distribución difusa o en parches. Puede acompañarse de edema facial y lesiones no específicas; pero es inusual que involucre mucosas o se limita solo a erosiones en la región labial. En su fase aguda suele acompañarse de fiebre mayor de 38 grados centígrados, leucocitosis y un conteo de neutrófilos mayor a 7000/microL y una leve eosinofilia. Aunque el desarrollo de esta enfermedad es bastante similar en el caso de la presentación atípica al cuadro clínico de la paciente, la AGEP se caracteriza por un periodo de latencia más corto y un curso menos severo al presentado. Existen casos presentados como casos de solapamiento entre AGEP, DRESS y NET, como el de Bouvresse, S. et al (2012), sin embargo la literatura es escasa y no se cuenta con los datos suficientes para determinar esta posibilidad.

Ahora, el **Síndrome de Stevens-Johnson** y la **Necrólisis Epidérmica Tóxica** en su historia de la enfermedad se relacionan con el curso clínico de la paciente presentada en este caso.

Iniciando por un cuadro prodrómico de fiebre y síntomas gripales con posterior desarrollo de lesiones mucocutáneas; hacia las características de desarrollo de las mismas. Las lesiones inician como máculas eritematosas con centros purpúricos y dolor en la piel desde el área facial hasta el tórax. Mientras la enfermedad progresó, se desarrollaron vesículas y bullas; para progresar hacia una descamación con lesiones similares a quemaduras. El involucramiento de las mucosas tanto orales como oculares también se convierte en un hito importante para llegar a este diagnóstico. Como fue explicado previamente, para diferenciar entre SJS y NET, se toma en cuenta el porcentaje de superficie corporal total afectada; que en este caso al ser mayor del 30%, correspondería a una Necrólisis Epidérmica Tóxica. Del mismo modo, en el laboratorio, el SJS/NET suele acompañarse de anemia y linfopenia; siendo este último observado en los tres

exámenes paraclínicos realizados en distintas instituciones. En casos severos, se puede observar hipoalbuminemia, desbalance electrolítico y aumento tanto del BUN como de la glucosa por una pérdida masiva transdérmica y un estado hipercatabólico (Oakley, A., Krishnamurthy, K., 2018). La paciente a su ingreso al Hospital Pediátrico de tercer nivel presentó una glucosa de 128 mg/dL, urea de 35.1 mg/dL y alteraciones en los valores de fósforo y magnesio; fortaleciendo el diagnóstico y la severidad del caso. Otros indicadores alterados en los exámenes paraclínicos de la paciente fue una leve elevación en TGO, lo cual se ha descrito en aproximadamente la mitad de los pacientes con NET (Devarbhavi, H., et al., 2015).

A pesar de que el diagnóstico estándar para SJS/NET no se mantiene con criterios diagnósticos aceptados universalmente, y los hallazgos histológicos no son específicos o diagnósticos, usualmente se basan en la presentación clínica. Se considera sugestivo en el caso de un paciente con historia de exposición a fármacos o enfermedad febril, un pródromo de enfermedad febril y malestar general y un rash doloroso y rápido que progresa rápidamente. Del mismo modo, la presencia de máculas eritematosas, lesiones de diana o eritema difuso que progresa a vesículas y bullas, signo de Nikolsky positivo, mucositis oral, ocular o genital y necrosis con desprendimiento de la epidermis. Todas estas características se apegan al curso clínico de la enfermedad de nuestra paciente, lo cual incrementa la probabilidad de que su diagnóstico apunte hacia una enfermedad de Lyell.

## **APLICACIÓN DE MODELO MULTIVARIABLE PARA PROBABILIDAD DE SJS/NET**

Por otro lado, aunque el diagnóstico se realiza clínicamente, recientemente se ha creado un modelo para la predicción del diagnóstico de SJS/NET en comparación a otras entidades similares. Weinkle et al. (2019) proponen que el Síndrome de Stevens-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica son difíciles de distinguir de sus simuladores más comunes (Síndrome de DRESS, erupción morbiliforme debida a fármacos, eritema multiforme y pustulosis exantematoso agudo generalizado) , varios de ellos que se han mencionado en este diagnóstico diferencial. En el estudio, se concluye que la presencia de signo de Nikolsky positivo (en 79.7% de los pacientes), la identificación de dianas atípicas, definidas como lesiones de 2 zonas elevadas o planas con bordes pobremente definidos o sin erosión o máculas violáceas (en 64.4% de pacientes), linfopenia (20.3% de los pacientes en comparación a 5.4% de los simuladores) y paneles metabólicos alterados (55.9% de los pacientes). A partir de esto, se desarrolla un modelo multivariable para la probabilidad de SJS/TEN con 76.3% de sensibilidad y 97.3% de especificidad, con valores predictivos positivos y negativos de 91.8% y 91,2% respectivamente. El modelo puede ser observado en la figura #5. Con el modelo, da un resultado de 0.999447221, es decir, un 99% de probabilidad de que el diagnóstico se encuentre en SJS/TEN sobre los otros simuladores de la enfermedad.

$$\Pr \left( \frac{\text{SJS}}{\text{TEN}} \right) = \frac{e^{(-4.7 + 4.4 \times \text{Nikolsky sign} + 3.8 \times \text{atypical target} + 2.1 \times \text{fever} + 1.9 \times \text{lymphopenia})}}{1 + e^{(-4.7 + 4.4 \times \text{Nikolsky sign} + 3.8 \times \text{atypical target} + 2.1 \times \text{fever} + 1.9 \times \text{lymphopenia})}}$$

**Figura #5** Modelo para probabilidad de diagnóstico de SJS/NET según Weinkle et al.

(2019)

Se podría realizar marcadores serológicos para SJS/NET como el Fas ligando, ligando soluble de CD40, granulicina, IL-15, proteína de alta morbilidad del grupo box 1 (HMGB1); sin embargo, todavía no se conoce su efectividad o relación estadística en el diagnóstico temprano de SJS/NET (Su, SC., et al, 2017). Del mismo modo, a pesar de que se ha relacionado ciertas alteraciones como la elevación de la proteína C reactiva en casos de SJS/NET como el de Bertram, et al. (2009), se utiliza más como correlación con el curso de la enfermedad más que para diagnóstico como tal.

## MODUS OPERANDI EN BASE A LA LITERATURA

Una vez realizado el diagnóstico, el manejo del SJS/NET gira en torno a la severidad y presentación del caso. Para esto, además de la presencia de desprendimiento epidérmico, se suele utilizar el SCORTEN como pronóstico. El score de severidad de la enfermedad para pacientes con NET (SCORTEN) fue descrito por primera vez por Bastuji-Garin et al (1993), el cual se encarga de predecir el riesgo de mortalidad del paciente y evalúa diferentes parámetros al tiempo de admisión hospitalaria, que pueden ser observados en la Tabla #6.

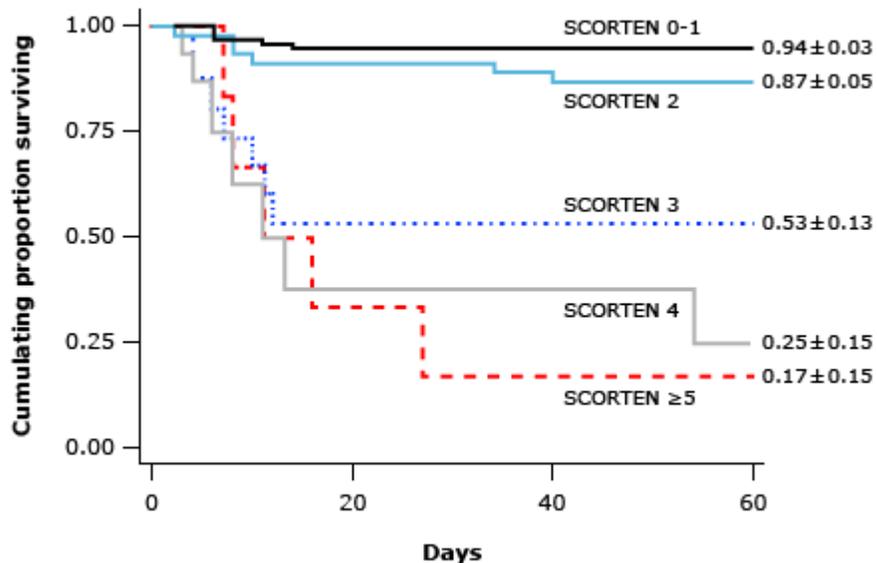
**Tabla #6**

*SCORTEN: escala de mortalidad de pacientes con Necrolisis Epidérmica Tóxica.*

Parámetro	Puntaje
Edad mayor a 40 años	1
Malignidad	1
Frecuencia cardíaca mayor a 120 latidos/min	1
Desprendimiento inicial de la epidermis superficial mayor al 10%	1
Urea sérica mayor a 10 mmol/L	1
Glucosa sérica mayor a 14 mmol/L	1
Bicarbonato mayor a 20 mmol/L	1
Puntaje total	% de predicción de mortalidad
0-1	3.2
2	12.1
3	35.8
4	58.3
Mayor de 5	90

*Nota:* Adaptado de Bastuji-Garin, S., Rzany, B., Stern, R. et al. (1993) *Archives of Dermatology* 129:92.

En el caso de la paciente, al tener un SCORTEN de 4 (frecuencia cardiaca mayor de 126, positivo en desprendimiento inicial mayor al 10%, urea sérica y glucosa mayor a los valores establecidos) contaba con una mortalidad del 58,3%. El SCORTEN se puede utilizar para tanto la prognosis de la paciente con las curvas de Kaplan-Meier que se pueden observar en la figura 7., como para determinar el ambiente clínico apropiado para el manejo de un paciente.



**Figura #6.** Analisis de Kaplan-Meier de supervivencia de pacientes con NET basada en el SCORTEN.

Tomado de High, W. (2019) que fue adaptado de Auegan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, et al. *Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. J Invest Dermatol 2006; 126:272.*

Los pacientes que se presentan con un SCORTEN de 0 o 1, y la enfermedad no se encuentra progresando rápidamente, pueden ser tratados en centros no especializados. Sin embargo; aquellos que se encuentran con una enfermedad más severa o un SCORTEN mayor o igual a 2, deberían ser transferidos a unidades de cuidado intensivo, unidades de quemado o si se encuentra disponible, unidades especializadas de dermatología (Valeyrie-Allanore, L., Roujeau, J.C., 2012). El objetivo principal es el mismo que en los grandes quemados, incluyendo cuidado de la herida, manejo de líquidos y electrolitos, soporte nutricional, manejo de temperatura (mantenimiento de una temperatura corporal entre 31°-32°C), de dolor y monitoreo de sobreinfecciones (Kumar, R., Das, A. y Das, S., 2018).

El porcentaje y evolución del desprendimiento epidérmico debería ser evaluado diariamente o con pocos días de separación. A pesar de que el enfoque hacia el cuidado de heridas en SJS/NET no ha sido determinado, hay diferentes metodologías de tratamiento con debridación quirúrgica, cobertura con gasas de materiales no adherentes nanocristalinas (desde gasas vaselinadas hasta gasas con sulfadiazina de plata) o con sustitutos biosintéticos de piel (Biobrane, Aquacel, AG, Suprathel) u otros (Richard, E.B., et al., 2018).

En relación a hidratación, estudios han demostrado que el uso para estimar los requisitos de fluidos durante las primeras 24 horas se pueden realizar con la fórmula de 2 mL/kg de peso corporal multiplicado por el porcentaje de superficie corporal total afectada. Uno de los objetivos de mayor relevancia es el mantenimiento del gasto urinario entre 50 a 80 mL/hora (Kumar, R., Das, A. y Das, S., 2018).

Por otro lado, la presencia de dolor severo es común en los pacientes con SJS/NET, por lo que su evaluación y analgesia es vital dentro de los componentes del manejo inicial. Se debe tomar en cuenta la edad del paciente pediátrico para la evaluación del mismo, utilizando escalas visuales o numéricas. En el caso de ser leve, se puede utilizar medicamentos como AINES, mientras que de moderado a severo se recomienda el uso de opioides, con ruta de administración intravenosa (Richard, E.B., et al., 2018)

La antibioticoterapia es un tema conflictivo en relación a su uso para la prevención y tratamiento de infecciones. A manera profiláctica, no se recomienda el uso de antibióticos sistémicos; y se promueve el manejo estéril del paciente y uso de soluciones antisépticas para desinfección. Los cultivos, sean de piel, hemáticos o catéteres; deberían ser obtenidos en intervalos de 48 horas; y el uso de antibióticos debería ser en base a los resultados de estos cultivos (Letko, E., et al., 2005). El uso de inmunoglobulina intravenosa y corticoides aparentemente reducen la mortalidad en los pacientes con SJS/TEN en base a al estudio retrospectivo de 10 años del manejo de SJS/TEN de Chan y Cook (2019); sin embargo, su uso sigue siendo controversial.

## FISIOPATOLOGÍA Y MEDIADORES INMUNOLÓGICOS

Se comprende que Necrólisis Epidérmica Tóxica es una reacción de hipersensibilidad caracterizada por un desprendimiento marcado de la epidermis por una apoptosis extensiva de los queratinocitos y asociado con involucramiento de mucosas (Hoetzenecker, et al., 2016); sin embargo, su fisiopatología todavía no se encuentra entendida en su totalidad. El comprender las interacciones inmunológicas podrían en un futuro arraigar en las causas de aquellos casos que se mantienen todavía como una etiología idiopática. En los últimos años, se han dado hallazgos en relación a posibles mecanismos propuestos de dichas interacciones.

Sin duda, la NET se causa por una acción citotóxica de las células T, en donde la teoría actual más aceptada se encuentra por mediación de una regulación en aumento del Fas-L en los queratinocitos, lo que lleva a la activación de la vía apoptótica mediada por receptores (Hoetzenecker, et al., 2016). Sin embargo, se discute que pueden existir mediadores solubles a manera de una exocitosis mediada por gránulos como interacción para la apoptosis tan extensa de los queratinocitos (We.Hung, C., 2008). Dado que la etiología más ampliamente conocida es el uso de fármacos, es el mecanismo que más se ha estudiando dentro de la fisiopatología de la NET como una reacción inmune iniciada por los linfocitos citotóxicos por la vía restringida del HLA. No solo activa tras la presentación de antígeno la expansión clonal de dichas células, pero también puede alterar el repertorio de péptidos, causando un reconocimiento del complejo de HLA con el fármaco como ajeno al cuerpo (Adam, J., et al., 2014). Se han identificado múltiples mediadores como contribuidores de la muerte celular incluidos la granulicina, el FAS ligando, la perforina/granzima, el TNF  $\alpha$  y el ligando relacionado a la apoptosis con TNF

(Harris, V., Jackson, C. y Cooper, A., 2016). De hecho, a pesar de que la diferenciación entre el SJS, NET y EM en su mayoría se realiza por las manifestaciones clínicas de la enfermedad como tal, se acepta generalmente que tanto el EM como el SJS la manifestación se da por una actividad netamente de las CD8 y su interacción con el MHC I, mientras que la NET además de este mecanismo, se encuentra inherentemente relacionado a los sistemas de Fas-FasL, la calprotectina, y TNF $\alpha$  (Larralde, M., 2010).

Actualmente, la granulicina es aceptada como el mediador más importante de la proliferación celular de los linfocitos T en la NET (Harris, V., Jackson, C. y Cooper, A., 2016), con una expresión de un clon dominante y por ende una expansión de antígeno específico (White, K.D., Chung, WH, et al., 2015); a pesar de que las señales específicas todavía no se encuentran claras. En el estudio realizado por We-Hung, et al. (2008), se demostró que independientemente del fármaco etiológico, la mayoría de las células encontradas en el líquido dentro de las bullas se compone de células T CD3+ con predominancia de CD8+ citotóxicas, células CD56+ NK y células CD8+CD56 NKT. Así también, al analizar las proteínas citotóxicas presentes en el fluido, se encontró la presencia de perforina y granzima B; pero mayor abundancia de granulicina; incluso con un índice de 311 a 1 en relación a otras patologías similares como las quemaduras y el pemfigoide bulloso (We-Hung, et al., 2008). Sin embargo, todavía no se conoce cómo estas células son estimuladas para la secreción de las proteínas citotóxicas, aunque un estudio sugiere que existe una interacción entre el receptor CD94/NKG2C en los linfocitos T citotóxicos y el HLA-E como molécula del MHC clase Ib, con mayor expresión durante la fase aguda (Morel, E., et al., 2010). Del mismo modo, recientemente se ha vinculado la relevancia de la presencia de IL-15 como promotor y responsable del mantenimiento de las respuestas tanto

de las CD8 citotóxicas, como de las células NK; al igual que aumentando la secreción de la granulicina y por ende de la severidad de la patología y su mortalidad (Su, SC., et al., 2017).

Por otro lado, dentro de los factores de riesgo se ha identificado como factor inmune la asociación del desarrollo de la enfermedad con ciertos tipos de HLA, entre ellos, el HLA-B\*15:02 (Li, X., et al., 2015), HLA-B\*15:11 (Wang, Q., et al., 2017), HLA-A:31:01, HLA-B\*13:01 (Khor, AH., et al., 2017), HLA-B\*24:02 (Shi, YW., et al., 2017) y HLA-B\*58:01 (Somkrua, R., et al., 2011), algunos con mayor relación al uso de ciertos tipos de fármacos (sulfonamidas, antiinflamatorios, carbamacepina y alopurinol) o a poblaciones o personas con ancestros de lugares como Asia y el sur de Asia específicamente, o en algunos Europeos (McCormack, M., et al., 2011).

La comprensión de estos mecanismos abre lugar a la investigación a mayor profundidad de aquellos casos que se encuentran con etiología idiopática, dando oportunidad a factores genéticos y epigénéticos; al igual que cascada de mediadores y moléculas intermediarias que podrían ser las causantes de severidad o presentación clínica de la enfermedad.

## REACCIÓN MEDICAMENTOSA SIN EXPOSICIÓN A FÁRMACOS

A manera de etiología, la paciente no presenta un factor de riesgo o exposición clara como para determinar la presencia de un síndrome de Lyell o Necrólisis Epidérmica Tóxica. Sin embargo, durante el cuestionario continuo durante la hospitalización de la paciente, un familiar distinto a sus padres informó que recordaba que durante esta sintomatología inicial,, se le había dado una medicina herbal cuyo contenido no pudo describir. A pesar de haber cuestionado por varias ocasiones a los familiares, no se obtuvo el contenido de dicha medicina. Lamentablemente, no se puede profundizar en los efectos que pudieron haber originado como parte de esta exposición, siendo el único alterante descrito en la enfermedad actual, como el agente causal para el caso de NET. Sin embargo, la literatura nos presenta casos como el presentado por Chowdhury et al. (2004), Bonhomme. et al (2016), Hemmige et al. (2010) o Bhalla y Thami (2005) con uso de medicina herbal con lesiones y casos de similar desarrollo al descrito en este trabajo.

El Ecuador cuenta, al igual que otros países andinos, con un tipo de medicina tradicional que usualmente ha permanecido por una alternativa de menor costo y más relacionada a su cosmovisión (Naranjo, P. y Escaleras, R., 1995). Aunque la medicina herbal ha existido desde inicios de la humanidad, nuestro conocimiento en cómo las plantas realmente afectan la fisiología humana se mantienen ampliamente sin explorar; más aún muchos individuos desarrollan sus medicinas herbales en base a opiniones, filosofía o ideologías (Pizzorno, J., Murray, M., 2000). Esto da apertura a la posibilidad de que contenidos dentro de esta exposición puedan ser originarios de la reacción de hipersensibilidad.

## CONCLUSIONES

El Síndrome de Stevens-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica son un espectro patológico que todavía tienen un amplio rango de mortalidad por la falta de diagnóstico temprano y comprensión del espectro como tal, con mayor predominancia en la población pediátrica. La ausencia de criterios diagnósticos estandarizados y enfermedades que son grandes simuladores de dichas patologías, dan posibilidad de que el médico se enfrente a dificultades para llegar un diagnóstico claro; por lo que la búsqueda de herramientas complementarias para apoyarse en el diagnóstico se convierte en relevante. Del mismo modo, pesar de que existen varios enfoques de tratamiento según la severidad, todavía no se tiene un panorama claro específico para el manejo de SJS/NET, lo cual dificulta un *modus operandi* similar para resultados semejantes en las diferentes unidades de cuidado.

Por otro lado, la falta de datos estadísticos y reporte de casos a nivel de Latino América y Ecuador no permite un análisis de tanto el mejor algoritmo diagnóstico como el tratamiento a seguir; implicando una prognosis inadecuada con mayores secuelas. No solo esto, pero también, la falta de comprensión del uso de medicinas alternativas por las múltiples nacionalidades que coexisten en nuestro país conlleva una responsabilidad con el médico ecuatoriano para una educación transversal en diferentes campos para un mejor cuidado de la salud de la población. El motivo de la presentación de este caso es para una indagación a mayor profundidad de nuestros pacientes pediátricos con este tipo de afecciones, en búsqueda de una mejor prognosis y estandarización de cuidado en las unidades de salud.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abhishek, D., Sudip, D., Aarti, S., Dayamay, P. y Projna, B. (2018). Acute generalised exanthematous pustulosis: An update. *Indian Journal of Dermatology*. 63(1): 22-29.
- Adam, J., Wullemmin, N., Watkins, S., Jamin, H., Eriksson, KK., Villiger, P., Fontana, S., Pichler, WJ., Yerly, D. (2014). Abacavir induced T cell reactivity from drug naive individuals shares features of allo-immune responses. *PLOS One*. 9(4): e95339. doi: 10.1377/journal-pone.0095339
- Bastuji-Garin, S., Rzany, B., Stern, R. (1993). Clinical Classification of Cases of Toxic Epidermal Necrolysis, Stevens-Johnson Syndrome, and Erythema Multiforme. *Archives of Dermatology*. 129(1): 92-96
- Bertram, L., Liss, Y y Grozinger, M. (2009). Neopterin and C-Reactive Protein in the Course of Stevens-Johnson Syndrome: Report of a Case. *Acta DermatoVenereologica*. 89(3): 285-287.
- Canavan, Tn., Mathes, EF., Frieden, I., Shinkai, K. (2015). Mycoplasma pneumoniae-induced rash and mucositis as as syndrome distinct from Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme: a systematic review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 72(2): 239-245
- Chan, L. y Cook, D.K. (2019). A 10 year Retrospective Cohort Study of the Management of Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome in a New South Wales State Referral Hospital From 2006 to 2016. *International Journal of Dermatology*. 58(10): 1141-1147
- Del Pozzo-Magaña, B., Lazo-Langner, A. (2016). Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Children: A Literature Review of Current Treatments (2016). *European Medical Journal: Dermatology*. 4(1): 83-89
- Devarbhavi, H., Raj, S., Aradya, V., Rangegowda, V., Veeranna, G., Singh, R., Reddy, V. y Patil, M. (2016). Drug-induced liver injury associated with Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: Patient characteristics, causes and outcome in 36 cases. *Hepatology*. 63(3): 993-999
- Estrella-Alonso, A., Aramburu, J., González-Ruiz, M., Cachafeiro, L., Sánchez, M. y Lorente, J. (2017). Toxic epidermal necrolysis: a paradigm of critical illness. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*. 23(4): 499-508
- Frey, N., Jossi, J., Bodmer, M., Bircher, A., Jick, S., Meier, C., Spöndlin, J. (2017). The Epidemiology of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the UK. *Journal of Investigative Dermatology*. 137(6): 1240-1247
- Harris, V., Jackson, C. y Cooper, A. (2016). Review of Toxic Epidermal Necrolysis. *International Journal of Molecular Sciences*. 17(12): 2135

- High, W. (2019). Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Management, prognosis, and long term sequelae. UpToDate. Recuperado en línea el 12 de Diciembre de 2019 desde [https://www.uptodate.com/contents/stevens-johnson-syndrome-and-toxic-epidermal-necrolysis-management-prognosis-and-long-term-sequelae?search=sjs&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate.com/contents/stevens-johnson-syndrome-and-toxic-epidermal-necrolysis-management-prognosis-and-long-term-sequelae?search=sjs&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)
- Hoetzenecker, W., Mehra, T., Saulite, I., Glatz, M., et al. (2016). Toxic epidermal necrolysis. *F1000 Research*. 5:951
- Hsu, D., Brieva, J., Silverberg, N., Paller, A., Silverberg, J. (2017). Pediatric Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the United States. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 76(5): 811-817
- Husain, Z., Reddy, B.Y., Schwartz, R.A. (2013). DRESS Syndrome: Part I. Clinical Perspectives. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 62(5): 693.
- Illing, PT., Purcell, AW., McCluskey, J. (2017). The role of HLA Genes in pharmacogenomics: unravelling HLA associated adverse drug reactions.
- Kardaun, SH., Sekula, P., Valeyrie-Allanore, L., Liss, Y., Chu, CY., Creamer, D., Sidoroff, A., Naldi, L., Mockenhaupt, M., Roujeau, JC. (2013). Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *British Journal of Dermatology* 169(5): 1071-1080. doi: 10.1111/bjd.12501
- Khetarpal, S. y Fernández, A. (2017). Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Cleveland Clinic: Center for Continuing Education, Dermatological Emergencies*. Cleveland Clinic. Recuperado el 11 de Diciembre de 2019 desde <http://www.clevelandclinimed.com/medicalpubs/diseasemanagement/dermatology/dermatological-emergencies/>
- Khor, AH., Lim, KS., Tan, CT., Kwan, Z., Tan, WC., Wu, DB. (2017). HLA-A\*31:01 and HLA-B\*15:02 association with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis to carbamazepine in a multiethnic Malaysian population. *Pharmacogenetic genomics*. 27(7):275-278. doi:101097/FPC.0000000000000287.
- Larralde, M., Abad, E. y Luna, P. (2010). *Dermatología Pediátrica*. México D.F.: México. Ediciones Journal.
- Letko, E., Papaliadis, D.N., Papaliadis, G.N., Daoud, Y.J., Ahmed, A.R. y Foster, C.S. (2005). Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A review of the literature. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology*. 94(4):419
- Li, X., Yu, K., Mei, S., Huo, J., Wang, J., Zhu, Y., Zhao, Z. (2015). HLA-B\*1502 increases the risk of phenytoin or lamotrigine induced Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal necrolysis: evidence from a meta-analysis of nine case-control studies. *Drug Research*. 65(2):107-111. doi: 10.1055/s-0334-1375684

- Lim, V., Do, A., Berger, T., Nguyen, A., DeWeese, J., David, J., Jordan, ., Hom, F., Tuffanelli, L., Fillari, P., Siu, S. y Grossman, R. (2016). A decade of burn unit experience with Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: Clinical pathological diagnosis and risk factor awareness. *Burns*. JBUR-4840: 1-9.
- Magaña, N. (2012). *Guía de Dermatología Pediátrica (2° Edición)*. México D.F.: México. Editorial Médica Panamericana.
- Martínez-Cabriales, SA., Gómez-Flores, M. and Ocampo-Candiani, J. (2015). News in severe clinical adverse drug reactions: Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN). *Gaceta Médica México*. 151(6): 777-787
- McCormack, M., Alfiveric, A., Bourgeois, S., Farrell, JJ., Kasperaviciute, D. et al., (2011). HLA-A\*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *New England Journal of Medicine*. 364(12): 1134-1143. doi:10.1056/NEJMoa1013297
- Mittmann, N., Knowles, SR., Koo, M., Shear, NH, Rachlis, A. y Rourke, S.B. (2012). Indicence of toxix epidermal necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome in an HIV cohort: an observational, retrospective case series study. *American Journal of Clinical Dermatology*. 13(1): 49-54
- Morata, J., y Morata, L. (2017). Erupción variceliforme de Kaposi. A propósito de un caso. *Revista de Pediatría en Atención Primaria*. 19(74): 13-17
- Morel, E., Escamochero, S., Cabañas, R., Díaz, R., Fiandor, A., Bellón, T. (2010) CD94/NKG2C is a killer effector molecule in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 125(3): 703-710
- Naranjo, P., y Escaleras, R. (1995). *La Medicina Tradicional en el Ecuador*. Quito: Universidad Andina Simón Bolívar / Corporación Editora Nacional.
- Neubauer, H.C., Hall, M., Wallace, SS., Cruz, A.T., Queen, M.A., et al., (2018)
- Oakley, A. y Krishnamurthy, K. (2018). Stevens-Johnson Syndrome(Toxic Epidermal Necrolysis). StatPearls. Recuperado el 11 de Diciembre de 2019 desde <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459323/>
- Paredes-Lascano, P., Robalino-Quintana, M., Acosta-Acosta, E., Bravo-Paredes, A., Naranjo-Vázquez, G. (2018). Síndrome de Stevens-Johnson en edad pediátrica. *INSPILIP*. 2(1): 1-16
- Pizzorno, J. y Murray, M. (2000). *Textbook of Natural Medicine (2nd edition)*. China: Churchill Livingstone.

- Richard, E.B., Hamer, D., Musso, M.W., Short, T., O'Neal, H.R. (2018). Variability in Management of Patients With SJS/TEN: A Survey of Burn Unit Directors. *Journal of Burn Care & Research*. 39(4): 585-592
- Sassolas, B., Haddad, C., Mockenhaupt, M., Dunant, A. Liss, Y., Bork, K., Hausteiner, U.F., Vieluf, D., Roujeau, J.C., Le Louet, H. (2010). ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Comparison with case-control analysis. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 88(1): 60-68
- Sekula, P., Dunant, A., Mockenhaupt, M., Naldi, L., Bouwes-Bavinck, J.N., Havely, S., Kardaun, S., Sidoroff, A., et al., (2013). Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Journal of Investigative Dermatology*. 133(5): 1197-1204.
- Shi, Y.W., Min, F.L., Zhou, D., Qin, B., Wang, J., et al. (2017). HLA-A\*24:02 as a common risk factor for antiepileptic drug-induced cutaneous adverse reactions. *Neurology*. 88(23):2183.
- Somkrua, R., Eickman, E.E., Saokaew, S., Lohitnavy, M. y Chaiyakunapruk, N. (2011). *BMC Journal of Medical Genetics*. 12:118.
- Stern, R., Divito, S. (2017). Stevens - Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Associations, Outcomes, and Pathobiology – Thirty Years of Progress but Still Much to Be Done. *Journal of Investigative Dermatology*. 137 (5): 1004-1008.
- Su, S.C., Mockenhaupt, M., Wolkenstein, P., Dunant, A., Le Gouvello, S., Chen, C.B., Chosidow, O., Valeyrie-Allanore, L., Bellon, T., Sekula, P., Wang, C.W., et al. (2017). Interleukin-15 is associated with severity and mortality in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *Journal of Investigative Dermatology*. 137 (5): 1065-1073
- Su, S.C., Mockenhaupt, M., Wolkenstein, P., Dunant, A., Le Gouvello, S., Chen, C.B., Chosidow, O., Valeyrie-Allanore, L., Bellon, T., Sekula, P., Wang, C.W., Schumacher, M., Kardaun, S.H., Hung, S.I., Roujeau, J.C., Chung, W.H. (2017). Interleukin-15 is associated with severity and mortality in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *Journal of Investigative Dermatology*. 137(5):1065
- Valeyrie-Allanore, L., Roujeau, J.C. (2012). *Epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis)*. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine (8th edition). Goldsmith LA, Kats, S.I., Gilchrest, B.A., Paller, A.S. (Editores). New York: McGrawHill.
- Wang Q., Sun, S., Xie, M., Zhao, J., Li, X., Zhao, Z. (2017). Association between the HLA-N alleles and carbamazepine-induced SJS/TEN: A meta analysis. *Epilepsy Research*. 135:19-28. doi:10.1016/j.eplesyres.2017.05.015

- Weinkle, A., Pettit, C., Jani, A., Keller, J., Lu, Y, Malachowski, S., Trinidad, J., Kaffenber, B., Ergen, E., Hughey, L., Smith, D., Seminario-Vidal, L. (2019). Distinguishing Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis from clinical mimickers during inpatient dermatologic consultation - A retrospective chart review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 81(3):749-757.
- Wen-Hung, C., Shuen-Iu, H., Jui-Yung, Y., Shih-Chi, S., Shien-Ping, H., Chun-Yu, W., See-Wen, C., Chien-Chun, C., et al., (2008). Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nature Medicine*. 14(2): 1343-1350
- White, KD., Chung, WH., Hung, SI., Mallal, S., Phillips, E.J. (2015). Evolving models of the immunopathogenesis of T cell-mediated drug allergy: The role of host, pathogens and drug response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 136(2): 219-234