

FORMACIÓN MÉDICA CONTINUADA

Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson: clasificación y actualidad terapéutica

Resumen.—La necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) constituyen un espectro de la misma enfermedad, compartiendo aspectos etiológicos, patogénéticos, histológicos y terapéuticos. Casi todos (si no todos) los casos son inducidos por fármacos. NET y SSJ pueden distinguirse clínicamente del eritema multiforme, que debe considerarse una enfermedad distinta. La patogenia de la NET y del SSJ es poco conocida, pero se acepta que intervienen reacciones inmunológicas y un mecanismo final de apoptosis masiva de queratinocitos epidérmicos. El tratamiento consiste en la retirada del fármaco causal y medidas de soporte, evitando la administración de corticosteroides. Se han descrito tratamientos que pretenden detener la evolución del cuadro, entre ellos ciclofosfamida, ciclosporina, plasmaféresis, pentoxifilina e inmunoglobulinas i.v. Su eficacia está por demostrar.

Palabras clave: Necrólisis epidérmica tóxica. Síndrome de Stevens-Johnson. Tratamiento.

IGNACIO GARCÍA DOVAL*
JEAN-CLAUDE ROUJEAU**
MANUEL J. CRUCES PRADO*
*Servicio de Dermatología.
Hospital Provincial de Pontevedra.
**Servicio de Dermatología.
Hospital Henri-Mondor. Universidad Paris XII,
Créteil. Francia.

Correspondencia:

IGNACIO GARCÍA DOVAL. Servicio de Dermatología. Hospital Provincial de Pontevedra. Loureiro Crespo, 2. 36001 Pontevedra. Correo electrónico: igarciad@meditex.es

Aceptado el 28 de septiembre de 2000.

Sobre la necrólisis epidérmica tóxica (NET) persisten numerosas controversias, fundamentalmente centradas en su clasificación y terapéutica (1, 2). En este trabajo nos proponemos discutir estos aspectos atendiendo a los hallazgos recientes sobre el tema.

DIAGNÓSTICO DE LA NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA. SU RELACIÓN CON EL SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON (SSJ) Y CON EL ERITEMA MULTIFORME

La confusión nosológica existente es una de las mayores dificultades para valorar la literatura sobre este tema. Se ha difundido la idea de un espectro de enfermedad que incluye eritema multiforme, SSJ y NET, sin límites bien definidos entre ellos (3, 4). Otras denominaciones como «síndrome mucocutáneo» (5), «necrólisis epidérmica aguda diseminada, tipos 1, 2, y 3» (6) o «necrólisis exantemática» (7) no han aclarado la clasificación.

El cuadro típico de NET, descrito por Lyell (8), se caracteriza por la aparición brusca, tras un pródromo «catarral», de lesiones eritematosas, dolorosas, inicialmente distribuidas de forma simétrica en cara y

tronco, aunque luego se puedan extender hacia las partes acras. Las lesiones comienzan siendo máculas eritematosas, pero pronto aparece el signo característico de la enfermedad: la necrosis y desprendimiento de la epidermis que produce ampollas flácidas y signo de Nikolsky con despegamiento de amplias zonas epidérmicas que dejan erosiones exudativas. La extensión de este despegamiento es uno de los factores pronósticos principales. Un pequeño porcentaje de enfermos presenta sólo eritema confluyente y zonas erosivas, pero el 90% tienen además lesiones aisladas, salpicadas en la proximidad de las erosiones. Éstas son máculas de borde mal definido, con forma irregular, y pueden tener un centro más oscuro o ampoloso. Casi todos los pacientes presentan lesiones mucosas (Fig. 1), incluyendo erosiones dolorosas orales y faríngeas, lesiones oculares (que conllevan un riesgo elevado de secuelas) (Fig. 2) y genitales. El daño de otros epitelios, como el respiratorio o digestivo, y las complicaciones de la insuficiencia cutánea aguda agravan el cuadro produciendo la muerte en un 30% de los casos.

El estudio histopatológico es necesario para confirmar el diagnóstico y por motivos médico-legales. Las lesiones tienen una epidermis necrótica, despegada de



FIG. 1.—Afectación de la mucosa ocular, oral y nasal en una paciente con NET.

la dermis que no muestra signos inflamatorios llamativos. El diagnóstico diferencial debe establecerse con otras enfermedades que producen descamación extensa, ampollas o pústulas confluentes, como el síndrome de la piel escaldada estafilocócica, la psoriasis pustulosa, la pustulosis aguda exantemática, la erupción fija medicamentosa generalizada, las toxicodermias maculopapulosas, las quemaduras de segundo grado y las lesiones ampollosas del coma.

El SSJ es una enfermedad estrechamente relacionada. La descripción original data de 1922, cuando Stevens y Johnson describieron los casos de dos niños con fiebre, estomatitis, conjuntivitis y una erupción cutánea diseminada compuesta por máculas parduzcas y purpúricas (9). Los autores creían describir una nueva enfermedad, distinta del eritema multiforme. Se observó que algunos de los casos diagnosticados como SSJ evolucionaban hacia NET, y que en algunos pacientes el mismo fármaco había producido SSJ y NET, con lo que se estableció un nexo entre ambos que continúa siendo aceptado. Sin embargo, posteriormente se denominó SSJ al eritema multiforme mayor, definido como aquel que afecta a la piel y dos o más mucosas,

iniciando la confusión entre unos cuadros y otros (3, 10). De esta forma todos estos cuadros acabaron agrupados dentro de un controvertido espectro de enfermedad (3, 4), proponiéndose la denominación de «síndrome mucocutáneo» (5), que incluye enfermos con gravedad, clínica y etiología muy distintas.

En 1993, para la realización de un estudio de casos y controles se planteó la necesidad de definir inequívocamente estos cuadros. Se publicó una clasificación basada en el tipo de lesiones y el porcentaje de superficie corporal erosionada o erosionable (con signo de Nikolsky) (11). La conclusión fundamental del trabajo era que, de forma reproducible, se pueden distinguir el eritema multiforme mayor y el SSJ. Esta propiedad de la clasificación supuso una importante novedad, facilitando la realización de estudios clínicos sobre grupos homogéneos de pacientes. Así, los pacientes con eritema multiforme mayor presentan, además de las erosiones mucosas, placas en diana típicas (menores de 3 cm, con más de tres anillos concéntricos bien definidos, y alguno de las cuales es edematoso, pudiendo tener un centro ampolloso), con distribución predominantemente acra (Fig. 3). No se encontraron casos con más del 10% de superficie corporal afectada. El SSJ ocasiona también erosiones mucosas, pero las lesiones corporales son máculas de tono purpúrico, con tamaño y forma irregulares, tendencia a la confluencia, signo de Nikolsky y localización predominante en el tronco, no observándose lesiones en diana típicas (Fig. 4). Lo que distingue clínicamente eritema multiforme mayor y SSJ no es el número de mucosas afectadas como se afirmaba previamente, sino la morfología de las lesiones. Posteriormente surgieron pruebas de que ambos responden a etiologías distintas (12), e incluso de que su histología es distinta (13). El eritema multiforme mayor suele ser recurrente, postinfeccioso, con baja morbilidad y nula mortalidad. Histológicamente presenta un patrón inflamatorio, con infiltrado liquenoide y necrosis de queratinocitos basales. El SSJ es una enfermedad inducida casi exclusiva-



FIG. 2.—Sinequia conjuntival; secuela de NET.



FIG. 3.—Lesiones en diana típicas, propias del eritema multiforme. Estas lesiones no aparecen en pacientes con SSJ-NET.



FIG.4.—Máculas eritematosas irregulares, extensas, con signo de Nikolsky, propias del SSJ y NET. Aunque se aprecian lesiones anulares, éstas no tienen la morfología de las lesiones en diana típicas.

mente (si no exclusivamente) por fármacos, con una mayor morbilidad y mortalidad. Presenta un patrón histológico en el que predomina la necrosis epidérmica, con escasa inflamación.

En resumen, existen dos enfermedades distintas y reconocibles clínicamente: el eritema multiforme (mayor o menor) y el grupo del SSJ y NET. Se sigue aceptando que los pacientes con SSJ o NET constituyen un espectro de enfermedad, con lesiones similares, y distinguibles del eritema multiforme por su etiología, histología, pronóstico y tratamiento. Puesto que el porcentaje de superficie corporal afectada es de capital importancia pronóstica, se subdividió este espectro en tres grupos: se denomina SSJ cuando afecta a menos del 10% de la superficie corporal y NET cuando afecta a más del 30%. Los casos intermedios, con una superficie erosionada o erosionable entre el 10 y 30%, se clasifican como «superposición SSJ-NET». Al inicio del cuadro clínico, mientras el despegamiento cutáneo no se ha producido en su totalidad, las dos enfermedades son habitualmente indistinguibles (excepto los casos infrecuentes que sólo tienen despegamiento cutáneo, sin lesiones maculosas, que se clasifican como NET). Es destacable que esta clasificación reactualiza las descripciones originales del SSJ y eritema multiforme.

El SSJ y la NET son reacciones adversas a fármacos (entendidos en el sentido laxo, pues se han descrito por aditivos alimentarios o productos químicos). Los agentes implicados más frecuentemente son: sulfamidas, anticonvulsivos, antiinflamatorios no esteroideos del grupo oxicam, alopurinol y clorizanona (14).

PATOGÉNESIS: BASES RACIONALES DE LA TERAPÉUTICA

En este apartado discutiremos los mecanismos de producción de las lesiones en la NET-SSJ y otros fac-

tores que ayudan a valorar lo publicado sobre terapéutica.

Patogénesis de las lesiones cutáneas

Los mecanismos que conducen a la muerte de las células epidérmicas en áreas extensas son poco conocidos. Se han implicado factores genéticos y metabólicos, pero la mayoría de los estudios se centran en los aspectos inmunológicos. En la epidermis enferma se encuentran macrófagos y linfocitos T, CD8+, con marcadores propios de células citotóxicas (15-17). En pacientes con varios tipos de erupciones cutáneas se han aislado clones de células CD8+ que reaccionan frente a los fármacos desencadenantes (18). Se acepta que la epidermis podría sufrir una reacción citotóxica en la que el fármaco que ocasiona la reacción o alguno de sus metabolitos se une a proteínas de la membrana de los queratinocitos, convirtiéndolos en blanco del ataque celular.

La apoptosis parece ser el mecanismo por el que las células citotóxicas inducen la muerte celular epidérmica en la NET. En la piel normal se observa un pequeño porcentaje de células apoptóticas en las capas más altas del estrato espinoso, participando en el proceso fisiológico de formación de la capa córnea. En los pacientes con NET se produce una apoptosis masiva de todas las capas de la epidermis (19). La producción local de citocinas por las células citotóxicas, entre otras factor de necrosis tumoral, parece contribuir a la apoptosis de células epidérmicas (17, 20, 21). Los queratinocitos normales expresan en su superficie el antígeno Fas (CD95), un receptor transmembrana que al unirse al ligando de Fas (LFas) desencadena la apoptosis de la célula. El LFas es una proteína de membrana, pero puede encontrarse también en forma soluble (22). En condiciones normales los queratinocitos expresan cantidades muy bajas de LFas. Los pacientes con NET presentan grandes cantidades de LFas en sus queratinocitos, mientras la expresión de Fas no se modifica. Además, se ha comprobado *in vitro* que las células de pacientes con NET son capaces de inducir la apoptosis de células próximas sensibles al LFas. Este efecto de apoptosis de las células próximas puede bloquearse mediante inmunoglobulinas que tengan la capacidad de bloquear el receptor Fas (23) (Fig. 5).

Patogénesis de las manifestaciones sistémicas

La mortalidad de los pacientes con NET es mayor que la de pacientes con quemaduras de segundo grado de extensión similar. Esto se explica porque los pacientes con NET sufren, además de las consecuencias de la pérdida de funcionalidad cutánea extensa (insuficiencia cutánea aguda), lesiones viscerales

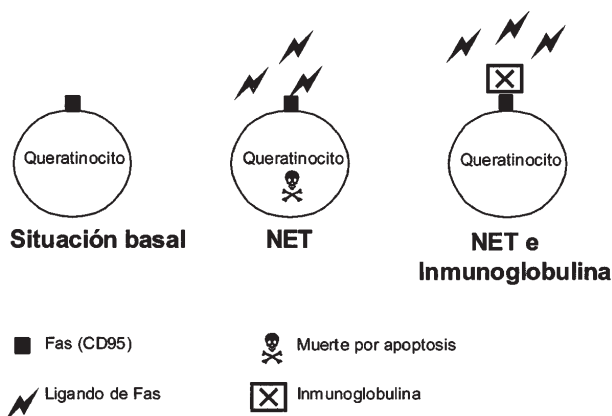


FIG.5.—En presencia de inmunoglobulina el ligando de Fas no puede unirse al receptor Fas y no se produce la apoptosis del queratinocito (23).

específicas: fundamentalmente la afectación de otros epitelios.

Consecuencias de la insuficiencia cutánea aguda

Como ocurre en otros cuadros dermatológicos o en los pacientes quemados, la pérdida de funcionalidad de grandes superficies cutáneas origina alteraciones sistémicas que contribuyen a la gravedad de la NET (2, 24). La liberación de grandes cantidades de citoquinas inflamatorias (interleucinas 1 y 6, factor de necrosis tumoral- α) produce fiebre, síntesis de reactantes de fase aguda, hipoalbuminemia, anemia y leucopenia. La alteración de la función barrera ocasiona la pérdida de agua, electrolitos y calor y favorece la colonización cutánea y posterior infección sistémica. Un adulto con afectación del 50% de la superficie corporal pierde diariamente a través de la piel, por exudación y evaporación, dos o tres litros de agua. A través de la piel enferma se pierde también calor. Además, el centro termorregulador hipotalámico se altera por los mediadores de la inflamación y procura elevar la temperatura corporal, produciendo escalofríos permanentes y un intenso hipercatabolismo. La liberación de hormonas de estrés aumenta este catabolismo y pueden producir resistencia a la insulina, con hiperglucemia y glucosuria. La entrada de gérmenes a través de la piel o de otros epitelios como el digestivo produce sepsis y puede ser la causa del fallo multiorgánico que con frecuencia ocasiona la muerte en los pacientes con NET.

Lesiones viscerales específicas

En la tráquea, bronquios y tracto gastrointestinal se ha observado macroscópica y microscópicamente la existencia de despegamiento epitelial extenso, similar al presente en la piel (25). Se desconoce la prevalencia de estas lesiones en los enfermos con NET. En una

serie de 40 enfermos de Créteil se apreciaron erosiones en la tráquea y los bronquios en un 20% de los casos. Como estas lesiones suelen asociarse con la aparición de distrés respiratorio agudo del adulto, su presencia es indicativa de un pronóstico muy malo. La afectación visceral puede aparecer en pacientes que presentan lesiones cutáneas poco extensas. Probablemente los mecanismos de producción de estos daños viscerales sean similares a los que producen las lesiones cutáneas.

Duración de la fase de progresión de la enfermedad

Con frecuencia se aconseja un tratamiento para la NET porque en una serie de casos se ha observado que el cuadro dejaba de progresar tras iniciar la administración del tratamiento. Sin embargo, no hay descripciones detalladas sobre la duración de la evolución natural de la enfermedad. En una serie de 28 casos de Créteil que no recibían tratamiento específico se observó que el tiempo medio entre el inicio del cuadro y la hospitalización fue de 2 días y el tiempo medio entre el inicio del cuadro y el momento de mayor superficie corporal afectada fue de 3,6 días (entre el ingreso hospitalario y el momento de máxima superficie afectada sólo transcurrían 1,6 días) (26). En un estudio epidemiológico multicéntrico (estudio SCAR) la duración de la fase de progresión de la enfermedad fue de 4 días para el SSJ y de 5,8 días para la NET (datos no publicados). Los pocos datos existentes sugieren que la fase de extensión de las lesiones es corta. Los tratamientos que pretendan disminuir la superficie afectada deben, por tanto, administrarse lo antes posible. Por otra parte, el observar en casos aislados que un medicamento parece detener la progresión de las lesiones no puede considerarse como una prueba de su eficacia.

Evolución de la cicatrización

Como en el caso anterior, los datos sobre la evolución temporal de la cicatrización no han sido sometidos a un estudio formal. Siete o 10 días tras el inicio del cuadro es frecuente ver zonas de regeneración epidérmica, incluso aunque pueda haber lesiones activas en otras zonas del cuerpo. La epitelización es completa en 20 ó 30 días (2, 26).

Relación entre la supresión del fármaco causal y la evolución

Al inicio de la enfermedad es habitualmente difícil distinguir entre una erupción maculopapulosa, SSJ y NET. Se ha descrito que muchas erupciones maculopapulosa inducidas por fármacos desaparecen espontáneamente sin que sea necesario suspender el agente

causal, por ello se ha sugerido hacer una evaluación de la relación riesgo beneficio antes de suspender el fármaco. En los pacientes infectados por el VIH se acepta incluso la posibilidad de retrasar la retirada del fármaco hasta que la evolución clínica permita un diagnóstico de certeza (27, 28). En un estudio retrospectivo de 112 casos de SSJ y NET hemos observado que la mortalidad era menor en aquellos pacientes a los que se había retirado precozmente el fármaco causal (cada día de adelanto en la retirada del fármaco se asocia con una disminución de la mortalidad del 30%), mientras que la mortalidad aumentaba en los pacientes en los que el fármaco inductor del cuadro tenía una vida media de más de 24 horas (29). Parece probable que la persistencia del fármaco en el organismo se relacione con una mayor gravedad del cuadro. Este dato es un factor pronóstico importante que no se recoge habitualmente en las descripciones de casos.

Factores pronósticos

En una amplia serie de casos, los factores pronósticos principales fueron la extensión de las lesiones cutáneas, la edad y los niveles de urea séricos (30). La afectación visceral, especialmente la lesión pulmonar, es también indicadora de mal pronóstico, así como las enfermedades graves coexistentes.

TRATAMIENTO

En pequeñas series de casos la mortalidad del cuadro varía de 0 al 70%, mientras que estudios de mayor número de pacientes ofrecen cifras de mortalidad entre 25 y 40%. Estos datos tan imprecisos son un indicador de la dificultad para valorar los posibles tratamientos en la NET-SSJ. Entre los factores que explican la persistencia de numerosas controversias sobre la terapéutica de la NET-SSJ están: la dificultad para predecir el grado final de despegamiento cutáneo cuando se ve a los pacientes al comienzo del cuadro, la ausencia de límites universalmente aceptados entre SSJ y NET y la escasa incidencia del proceso que hace muy difícil la realización de estudios controlados.

En este trabajo discutiremos varios tipos de intervenciones terapéuticas: la retirada del agente causal, tratamiento sintomático, tratamiento destinado a frenar la evolución de la enfermedad, tratamiento destinado a acelerar la reparación epidérmica y medidas para prevenir las recurrencias.

Retirada del agente causal

No hay pruebas de laboratorio que permitan confirmar un fármaco como causante de esta reacción. En

la práctica clínica, la determinación del agente causal [o sospechoso(s)] se hace atendiendo fundamentalmente a criterios cronológicos (siendo más probable que el fármaco causal se empezase a administrar entre 1 y 3 semanas antes del inicio de las manifestaciones clínicas) y al conocimiento previo de que algunos fármacos ocasionan SSJ-TEN con más frecuencia que otros.

Desde el punto de vista práctico nuestra opinión es que en cuanto las lesiones permitan suponer el diagnóstico, excepto en ocasiones muy contadas, deben retirarse todos los medicamentos que el paciente reciba, tratándose posteriormente las posibles complicaciones. En una larga serie de pacientes de Créteil, donde se retiran sistemáticamente todos los fármacos, la incidencia de reacciones adversas atribuibles a la supresión de fármacos fue muy baja. El estudio anteriormente citado sobre el aumento de mortalidad asociado a la retirada tardía del fármaco permite concluir que el agente causal debe dejar de administrarse cuanto antes. Este estudio supone un sustento teórico para los tratamientos orientados a acelerar el aclaramiento del agente causal, especialmente cuando éste tiene una vida media larga (29).

Tratamiento sintomático

El tratamiento de los enfermos con lesiones extensas debe realizarse en unidades especializadas, unidades de quemados o de cuidados intensivos. El transporte hacia las mismas debe realizarse procurando evitar el daño a la piel enferma. En particular debe evitarse el empleo de vendajes adhesivos por el daño y dolor que se produce al despegarlos. Los principios de la terapéutica son similares a los de los pacientes quemados (2, 31).

Monitorización

Entre los datos que deben ser controlados con frecuencia están los indicadores de la función respiratoria (frecuencia respiratoria, radiografía de tórax, gasometría), hemodinámica (frecuencia cardíaca, presión arterial, diuresis) y nivel de conciencia. Los estudios de laboratorio que requieren un control diario son hemograma, electrolitos en suero y orina, urea y creatinina, glucemia, glucosuria y fosforemia. Otro de los parámetros a controlar diariamente es la extensión de la superficie afectada, expresada como porcentaje de la superficie corporal total. Deben valorarse sólo las zonas en las que la piel se ha despegado o puede despegarse (con signo de Nikolsky), no incluyéndose las zonas eritematosas sin signo de Nikolsky. La superficie afectada es un índice importante para valorar la necesidad de fluidos, siendo con frecuencia sobrestimada. La «regla de los nueve» es el método

empleado habitualmente para realizar la estimación. Otro método útil es considerar que la palma de la mano (palma y dedos) supone el 1% de la superficie corporal. Los pacientes con pequeñas lesiones dispersas suelen tener menos del 10% de la superficie corporal afectada (menos de 10 manos).

Reposición de líquidos

Cuando la superficie cutánea alterada es extensa, se inicia la reposición de líquidos por vía intravenosa. Es preferible el empleo de vías venosas periféricas, localizadas en zonas no afectadas. La cantidad de líquidos se calcula midiendo el área despegada y despegable. Las necesidades de los pacientes con NET son de dos tercios o tres cuartos de lo que necesita un paciente quemado en la misma extensión. Una buena medida de una reposición adecuada es que la diuresis se mantenga entre 0,5 y 1 ml/kg/h.

Tratamiento antibiótico

La infección es un riesgo permanente en los pacientes con NET-SSJ. Su origen está en la propia piel del paciente y en su tubo digestivo. Para disminuir el riesgo de infección nosocomial las manipulaciones sobre el paciente deben realizarse con técnicas de aislamiento profiláctico de contacto. Los antisépticos empleados con mayor frecuencia son el nitrato de plata al 0,5% y la clorhexidina al 0,05%. En algunos centros, como en Créteil, se realiza una evaluación de su eficacia en días alternos mediante cultivos semicuantitativos de varias zonas de piel afectada. La sulfadiazina argéntica, muy empleada en unidades de quemados, debe ser evitada por la frecuente implicación de las sulfamidas como agentes inductores de NET-SSJ. Los catéteres y sondas deben manejarse prestando atención esmerada a la asepsia y enviarse a cultivar al ser retirados. Es discutida la utilidad de los antibióticos profilácticos. En nuestra opinión no son recomendables. El diagnóstico de sepsis es difícil y debe valorarse siempre de forma cuidadosa qué tratamiento antibiótico emplear y cuándo debe iniciarse. Los siguientes signos son indicativos de infección sistémica: la alteración del estado general o del nivel de conciencia, la disminución brusca de la fiebre, la aparición de fiebre elevada (dato menos valioso porque es frecuente la fiebre en ausencia de infección), las alteraciones en la función respiratoria o en el estado hemodinámico, el aumento de las necesidades de insulina en los pacientes diabéticos y el aumento del volumen gástrico residual en los pacientes con sonda nasogástrica. Una vez que se indique la administración de antibióticoterapia empírica, ésta debe cubrir los agentes etiológicos más frecuentes: *Staphylococcus aureus*, y gramnegativos de la flora digestiva, en particular *Pseudomonas aeruginosa*. Los niveles séricos de

antibióticos deben ser controlados porque la farmacocinética está alterada en estos pacientes.

Nutrición

Para compensar el estado hipercatabólico y teniendo en cuenta la habitual disfagia de estos enfermos debe iniciarse cuanto antes una nutrición enteral hipercalórica e hiperproteica a través de una sonda de silicona. Esta dieta junto con las alteraciones del metabolismo de glúcidos hacen necesaria, con frecuencia, la administración de insulina i.v.

Control de la temperatura ambiental

La elevación de la temperatura ambiental a 30-32° C reduce la pérdida de calor a través de la piel y los escalofríos e incomodidad del paciente. Para ello pueden emplearse mantas térmicas, lámparas infrarrojas u otros medios. Los baños antisépticos deben realizarse a 35-38° C.

Otros tratamientos sintomáticos

La enfermedad tromboembólica es frecuente en estos pacientes, por lo que debe administrarse heparina de bajo peso molecular s.c. a dosis profilácticas. Aunque teóricamente podría pensarse que aumente el sangrado a través de las erosiones, esto no es un problema en la práctica.

El empleo de antiácidos disminuye el riesgo de hemorragia digestiva gástrica.

Es fundamental el cuidado broncopulmonar. Deben emplearse nebulizaciones para facilitar la expectoración y fisioterapia. La hipoxemia suele indicar afectación traqueobronquial y requerir intubación, aspiración bronquial y ventilación mecánica. La respuesta a la oxigenoterapia suele ser mala, por una alteración extensa de la difusión que puede persistir tras la resolución de la enfermedad (32).

El soporte emocional es importante, así como la administración liberal de ansiolíticos, si la función respiratoria del enfermo lo permite.

Cuidado de la piel

De emplearse vendajes; éstos no deben ser adhesivos que haya que despegar, nocivos para la repitelización, ni facilitar la infección. En las unidades de quemados es frecuente la realización de un desbridamiento quirúrgico extenso para eliminar la piel necrótica, seguido de la aplicación de gasas vaselinadas, hidrogeles, xenoinjertos porcinos, aloinjertos cutáneos criopreservados o análogos de colágeno (33). Se ha recomendado también el empleo de cobertura semisintética de nailon, colágeno porcino y silicona

(Biobrane) (34). En Créteil se realizan baños, dejando la piel necrótica adherida. Sólo se cubren con apósitos las zonas desnudas, atendiendo a la observación de que la piel repiteliza más rápidamente bajo la piel necrótica que bajo los apósitos.

En algunos centros se emplean colchones fluidificados (tipo Clinotron) que aumentan la comodidad del paciente al homogeneizar y disminuir la presión en las zonas de apoyo. Estas camas mantienen al enfermo caliente y facilitan la labor de enfermería, pero presentan los inconvenientes de aumentar la pérdida de líquidos y producir, en algunos enfermos, desorientación que puede confundirse con la producida por la infección sistémica, además de aumentar el riesgo de broncoaspiración (35).

Cuidado de los ojos y las mucosas

Los cuidados oculares son fundamentales para evitar las secuelas. Cada 1-2 horas debe aplicarse un colirio antiséptico/antibiótico. Diariamente el paciente debe ser explorado por un oftalmólogo, que romperá las sinequias que se formen.

Varias veces al día se retirarán los restos epiteliales de la cavidad oral, nasal y de los genitales y se aplicará un aerosol antiséptico (clorhexidina).

Tratamiento orientado a frenar la evolución de la enfermedad

Las bases teóricas sobre las que se sustenta son la participación de reacciones inmunitarias en la enfermedad y la apoptosis como mecanismo de muerte celular en la epidermis afectada. Por ello se ha indicado la utilización de corticosteroides, inmunosupresores, plasmaféresis, fármacos con efecto modulador de las citocinas e inmunoglobulinas.

Corticosteroides

Algunos autores postulan el empleo de corticosteroides con la finalidad de detener el proceso inmune que daña la piel. Las bajas cifras de mortalidad observadas en varias series de casos de pacientes tratados en servicios de dermatología o alergología han sido consideradas una prueba a favor de la eficacia de este tratamiento (36-38). Sin embargo, estas series no aportan datos sobre los factores pronósticos al comienzo del cuadro, por lo que su validez externa debe ser cuestionada. Cuatro estudios retrospectivos, no controlados, han mostrado un peor pronóstico de los pacientes tratados con corticosteroides (39-42). Tres de estos estudios fueron realizados en unidades de quemados en pacientes con formas graves de NET, con afectación superior al 80% de la superficie corporal. En una unidad de quemados de EE. UU. la mor-

talidad de la NET disminuyó del 66 al 33% tras el único cambio de suprimir la administración de corticosteroides (41). En otro estudio se empleó el análisis multivariante para mostrar la asociación entre empleo de corticosteroides y aumento de la mortalidad (42). Aunque la metodología de estos estudios no es la óptima, fundamentalmente porque en ninguno hay controles, es razonable pensar que los corticosteroides puedan ser perjudiciales en estos enfermos, opinión que comparten numerosas autoridades en la materia (33, 43). Podría plantearse un efecto beneficioso de los corticosteroides en tratamientos cortos al inicio de la enfermedad (37), pero su eficacia es cuestionable si consideramos los datos que indican la ausencia de protección frente al desarrollo de NET. Se han descrito numerosos casos de NET en pacientes que tomaban corticosteroides por enfermedades previas, a veces en dosis muy altas (44, 45), lo que indica que los corticosteroides no previenen totalmente la aparición o extensión del cuadro. Un estudio de casos y controles muestra que el uso reciente de corticosteroides se asocia con un riesgo de NET-SSJ aumentado 54 veces, lo que plantea incluso la duda de que puedan tener un papel etiológico (14).

Inmunosupresores

La ciclofosfamida, por su supuesta actividad sobre los linfocitos T citotóxicos, podría ser beneficiosa en la NET-SSJ. A pesar de esta consideración teórica, no se ha demostrado su eficacia clínica. Se han administrado a algunos pacientes dosis altas de ciclofosfamida, describiendo los autores una detención en el progreso de la enfermedad (20, 46-48). En la mayor parte de estos casos la ciclofosfamida comenzó a administrarse tras varios días de ingreso hospitalario, y tras tratamientos con corticosteroides considerados ineficaces, por lo que es probable que la progresión de las lesiones sea la correspondiente a la historia natural de la enfermedad, sin que se demuestre un efecto de la ciclofosfamida.

El empleo de la ciclosporina se basa en su actividad sobre los linfocitos T, en sus probables efectos sobre el factor de necrosis tumoral y su efecto antiapoptótico (49). Se ha descrito su administración a varios enfermos, señalando los autores un resultado positivo (50-55). En algunos de los casos descritos se ha observado la recurrencia de la enfermedad al suprimir la ciclosporina, lo que podría interpretarse como un efecto de rebote tras la detención de la enfermedad por la ciclosporina.

Plasmaféresis

La realización de plasmaféresis podría teóricamente mejorar la NET-SSJ al acelerar la eliminación del fármaco(s) nocivo, dificultar las reacciones inmunoló-

gicas y disminuir los niveles de citocinas inflamatorias. En la literatura se encuentran descripciones de algo más de 25 casos tratados con plasmaféresis (21, 56-59), afirmándose que produce un efecto beneficioso. La experiencia sobre este tratamiento en Créteil es de hace 10 años, cuando seis pacientes fueron tratados con dos sesiones de intercambio de gran cantidad de plasma en días consecutivos. No se observaron alteraciones en la evolución, ni en el estado general de los pacientes. La media de la superficie afectada al ingreso y tras la plasmaféresis fue del 24 y 41%, respectivamente (datos no publicados). Ante la ausencia de pruebas de su eficacia se abandonó este tratamiento por suponer un riesgo en pacientes gravemente enfermos.

Agentes anticitocinas

Además de la ciclosporina, se han empleado otros fármacos que pretenden actuar sobre las citocinas. En la enfermedad injerto contra huésped se ha descrito el empleo de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el factor de necrosis tumoral y/o el receptor de interleucina 2, incluyendo al menos un caso de NET asociada a la enfermedad injerto contra huésped (60). Se ha descrito la administración a un paciente, con buenos resultados, de pentoxifilina, fármaco que disminuye la producción de factor de necrosis tumoral (61). El empleo de talidomida, que inhibe la acción del factor de necrosis tumoral, resultó ser perjudicial en un ensayo aleatorizado a doble ciego. El mecanismo probable de este empeoramiento es un aumento paradójico de los niveles de factor de necrosis tumoral (62). Este estudio es ejemplar para señalar la importancia de los ensayos clínicos con controles, pues en su ausencia no habría podido demostrarse la acción nociva de la talidomida.

Inmunoglobulinas

La infusión intravenosa de inmunoglobulinas, por su acción antiapoptótica demostrada *in vitro*, podría bloquear la evolución de la NET-SSJ (23). Se ha descrito su administración en una serie de 10 casos de NET en los que no hubo mortalidad (23) y en otros casos aislados (63, 64), aunque es probable que estos pacientes fueran casos de buen pronóstico. El sustento teórico de esta posibilidad terapéutica la hace atractiva, pero no esta exenta de riesgos, debe ser iniciada precozmente, y es notablemente cara.

En resumen, ninguno de estos agentes ha demostrado ser eficaz y existen dudas sobre la seguridad de muchos de ellos. Nuestra opinión es que en la actualidad sólo deberían emplearse en el seno de ensayos clínicos. En otras situaciones creemos que el mejor tratamiento es el sintomático.

Tratamiento orientado a acelerar la reparación epidérmica

El acortamiento de la fase de denudación epidérmica podría disminuir la morbilidad y mortalidad de esta enfermedad. Sorprendentemente no conocemos intentos de acelerar el crecimiento epidérmico mediante factores de crecimiento como factor de crecimiento epidérmico o factor de crecimiento derivado de las plaquetas. Con esta misma intención se ha empleado el oxígeno hiperbárico en tres pacientes cuya repitelización se completó en 2 semanas, resultado que no puede considerarse claramente superior al obtenido habitualmente (65).

Cuidados tras la curación

Tras la curación es frecuente la xerosis y la xerofthalmia que requieren tratamiento sintomático. Otras complicaciones oculares pueden hacer preciso el tratamiento quirúrgico.

También se producen alteraciones de la pigmentación, alternando zonas hipo e hiperpigmentadas, que hacen recomendable el empleo de fotoprotectores.

En los genitales las secuelas incluyen la aparición de sinequias vulvovaginales o fimosis que requieran el empleo de lubricantes o tratamiento quirúrgico (66).

Medidas para prevenir las recurrencias

Se debe advertir a los pacientes sobre la necesidad de evitar la exposición al fármaco(s) que se sospecha ha producido el cuadro. Se han comunicado pocos casos de recurrencia de la NET-SSJ, y en todos ellos la reiteración de la enfermedad fue debida a la administración del mismo fármaco u otro estructuralmente relacionado. Por ello no existen argumentos que sugieran la necesidad de restringir en estos pacientes la administración de fármacos distintos, pero asociados con una frecuencia más elevada de NET-SSJ (sulfamidas, anticonvulsivos, alopurinol, etc.). Teniendo en cuenta la existencia de casos familiares, debe señalarse a los familiares directos que tienen un riesgo mayor que el habitual de sufrir reacciones con el mismo medicamento.

Otros aspectos

La aparición de un cuadro grave relacionado con la administración de fármacos, muchas veces en pacientes sin enfermedades importantes previas, lleva con frecuencia al paciente y su familia a buscar un responsable. Es importante aclarar desde el primer momento que esta reacción es impredecible y que no se deriva de un mal empleo de los medicamentos. Otro factor fundamental para mantener una buena

relación es el mostrar franca preocupación por el bienestar del paciente y evitar el fenómeno de peloteo de responsabilidades entre unos médicos o servicios y otros. Ante la posibilidad de litigios debe realizarse una historia clínica detallada y esmerar el cuidado en el registro de la evolución y comentarios.

No debe olvidarse la comunicación del caso a los sistemas de farmacovigilancia, pues esta reacción, pese a ser infrecuente, es, por su gravedad, muy importante para valorar la seguridad de un fármaco.

Abstract.—Toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens-Johnson syndrome (SJS) are closely related diseases. Both belong to a single spectrum of disease, sharing common etiology, pathogenesis, histology and therapeutic aspects. They are mainly (if not only) caused by drugs. TEN and SJS can be distinguished clinically from erythema multiforme, which constitutes a different condition. Mechanisms of production of TEN and SJS are not well known, but there is common agreement with the idea of an immune response to the drug taking place, with a final endpoint of massive epidermal apoptosis. The main therapeutic measures are causative drug withdrawal and supportive care. Corticosteroids use is probably detrimental and should be avoided. The following are said to halt disease progression: cyclophosphamide, cyclosporin, plasmapheresis, pentoxifyllin and intravenous immunoglobulin. Before their use can be encouraged, their efficacy should be proved.

García Doval I, Roujeau J-C, Cruces Pardo MJ. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: new issues in classification and therapy. Actas Dermosifiliogr 2000;91:541-551.

Key words: Toxic epidermal necrolysis. Stevens-Johnson syndrome. Therapy.

BIBLIOGRAFÍA

- Avakian R, Flowers FP, Araújo OE, Ramos-Caro FA. Toxic epidermal necrolysis: a review. *J Am Acad Dermatol* 1991; 25:69-79.
- Roujeau J-C, Chosidow O, Saiag P, Guillaume J-C. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Am Acad Dermatol* 1990;23:1039-58.
- Champion RH. Disorders of blood vessels. En: Champion RH, Burton JL, Ebling FJG, eds. *Textbook of dermatology*, 5.ª ed. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1992. p. 18.34-18.38.
- Fritsch PO, Elias PM. Erythema multiforme and toxic epidermal necrolysis. En: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, Freedberg IM, Austen KF, eds. *Dermatology in general medicine*, 4.ª ed. Nueva York: McGraw-Hill; 1993. p. 585-600.
- Böttiger LE, Strandberg I, Westernholm B. Drug induced febrile mucocutaneous syndrome. *Acta Med Scand* 1975; 198:226-33.
- Ruiz-Maldonado R. Acute disseminated epidermal necrosis types 1, 2 and 3: study of sixty cases. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:229-33.
- Lyell A. Requiem for toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1990;122:837-8.
- Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956;68:355-61.
- Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia. Report of two cases in children. *Am J Dis Child* 1922;24:526-33.
- Huff JC, Weston WL, Tonnesen MG. Erythema multiforme: a critical review of characteristics, diagnosis, criteria, and causes. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:763-75.
- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau J-C. A clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-6.
- Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau J-C. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. *Arch Dermatol* 1995;131:539-43.
- Côte B, Wechsler J, Bastuji-Garin S, Assier H, Revuz J, Roujeau J-C. Clinicopathologic correlation in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol* 1995;131:1268-72.
- Roujeau J-C, Kelly JP, Naldi L, y cols. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600-7.
- Villada G, Roujeau J-C, Clérici T, Bourgault I, Revuz J. Immunopathology of toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1992;128:50-3.
- Correia O, Delgado L, Ramos JP, Resende C, Fleming Torrinha JA. Cutaneous T-cell recruitment in toxic epidermal necrolysis, further evidence of CD8+ lymphocyte involvement. *Arch Dermatol* 1993;129:466-8.
- Paquet P, Nikkels A, Arrese JE, Vanderkelen A, Pierrard GE. Macrophages and tumor necrosis factor in toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1994;130:605-8.
- Mauri-Hellweg D, Bettens F, Mauri D, Brander C, Hunziker T, Pichler WJ. Activation of drug-specific CD4+ and CD8+ cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin, and carbamazepine. *J Immunol* 1995;155:462-72.
- Paul C, Wolkenstein P, Adle H, Wechsler J, Garchon HJ, Revuz J, Roujeau JC. Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996;134:710-4.
- Heng MCY, Allen SG. Efficacy of cyclophosphamide in toxic epidermal necrolysis, clinical and pathophysiologic aspects. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:778-86.
- Friedman PS, Strickland I, Pirmohamed M, Park BK. Investigations of mechanisms in toxic epidermal necrolysis induced by carbamazepine. *Arch Dermatol* 1994;130:598-604.
- Peñas PF, Ríos L, Buezo GF, García-Díez A. Apoptosis. Revisión de mecanismos moleculares e implicaciones en dermatología. *Actas Dermosifiliogr* 1998;89:3-13.
- Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, Hunziker T, Saurat JH, Tschopp J, French LE. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282:490-3.

24. García Doval I, Peteiro C, Toribio J. Insuficiencia cutánea aguda: fisiopatología y actitud terapéutica. *Piel* 1995;10:187-90.
25. Roujeau J-C, Stern RS. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-85.
26. Roujeau JC. Treatment of SJS and TEN. En: Kauppinen K, Alanko K, Hannuksela M, Maibach H, eds. *Skin reactions to drugs*. Boca Ratón: CRC Press; 1998. p. 141.
27. Roudier C, Caumes E, Rogeaux O, Bricaire F, Gentilini M. Adverse cutaneous reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome and *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Arch Dermatol* 1994;130:1383-6.
28. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, y cols. Guidelines of care for cutaneous adverse drug reactions. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:458-61.
29. García Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Does early withdrawal of the causative drug decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000;136:323-7.
30. Revuz J, Penso D, Roujeau J-C, y cols. Toxic epidermal necrolysis: clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol* 1987;123:1160-5.
31. Monafa WW. Current concepts: initial management of burns. *N Engl J Med* 1996;335:1581-6.
32. McIvor RA, Zaidi J, Peters WJ, Hyland RH. Acute and chronic respiratory complications of toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 1996;17:237-40.
33. Arévalo JM, Lorente JA. Tratamiento de la necrólisis epidérmica tóxica. *Med Clín (Barc)* 1998;111:27-31.
34. Arévalo JM, Lorente JA. Skin coverage with Biobrane biomaterial for the treatment of patients with toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 1999;20:406-10.
35. Saiag P, Roujeau JC. Intérêts et limites du lit fluidisé en dermatologie. *Ann Dermatol Venereol* 1993;120:477-80.
36. Tegelberg-Stassen MJ, Van Vloten WA, Baart de la Faille H. Management of nonstaphylococcal toxic epidermal necrolysis: follow-up study of 16 case histories. *Dermatologica* 1990;180:124-9.
37. Stables GI, Lever RS. Toxic epidermal necrolysis and systemic corticosteroids. *Br J Dermatol* 1993;128:357.
38. Patterson R, Miller M, Kaplan M, y cols. Effectiveness of early therapy with corticosteroids in Stevens-Johnson syndrome: experience with 41 cases and a hypothesis regarding pathogenesis. *Ann Allergy* 1994;76:27-34.
39. Garabiol B, Touraine R. Syndrome de Lyell de l'adulte éléments de pronostic et déductions thérapeutiques. Etude de 27 cas. *Ann Med Intern (Paris)* 1976;127:670-2.
40. Kim PS, Goldfarb IW, Gaisford JC, y cols. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a pathophysiologic review with recommendations for a treatment protocol. *J Burn Care Rehabil* 1983;4:91-100.
41. Halebian PH, Corder VJ, Madden MR, y cols. Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg* 1986;204:503-12.
42. Kelemen JJ, Cioffi WG, McManus WF, Mason AD, Pruitt BA. Burn center care for patients with toxic epidermal necrolysis. *J Am Coll Surg* 1995;180:273-8.
43. Herndon DN. Toxic epidermal necrolysis, a systemic and dermatologic disorder best treated with standard treatment protocols in burn intensive care units without the prolonged use of corticosteroids. *J Am Coll Surg* 1995;180:340-2.
44. Rzyany B, Schmitt H, Schöpf E. Toxic epidermal necrolysis in patients receiving glucocorticosteroids. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1991;71:171-2.
45. Guibal F, Bastuji-Garin S, Chosidow O, Saiag P, Revuz J, Roujeau JC. Characteristics of toxic epidermal necrolysis in patients undergoing long-term glucocorticoid therapy. *Arch Dermatol* 1995;131:669-72.
46. Hertl M, Bohlen H, Merk HF. Efficacy of cyclophosphamide in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1993;28:511.
47. Frangogiannis NC, Boridy I, Mazhar M, Mathews R, Gangopadhyay S, Cate T. Cyclophosphamide in the treatment of toxic epidermal necrolysis. *South Med J* 1996;89:1001-3.
48. Valks R, Ríos Buceta L, Porras JJ, Buezo GF, Dauden E. Necrólisis epidérmica tóxica en áreas fotoexpuestas tras ingesta de piroxicam. Respuesta a la ciclofosfamida. *Actas Dermosifiliogr* 1995;86:437-41.
49. Pacquet P, Pierard GE. Would cyclosporin A be beneficial to mitigate drug-induced toxic epidermal necrolysis? *Dermatology* 1999;198:198-202.
50. Renfro L, Grant-Kels JM, Daman LA. Drug-induced toxic epidermal necrolysis treated with cyclosporin. *Int J Dermatol* 1989;28:441-4.
51. Hewitt J, Ormerod AD. Toxic epidermal necrolysis treated with cyclosporin. *Clin Exp Dermatol* 1992;17:264-5.
52. Zaki I, Patel S, Reed R, Dalziel KL. Toxic epidermal necrolysis associated with severe hypocalcemia and treated with cyclosporin. *Br J Dermatol* 1995;133:337-8.
53. Sullivan JR, Watson A, Lamotrigine induced toxic epidermal necrolysis treated with intravenous cyclosporine: a discussion of pathogenesis and immunosuppressive management. *Australas J Dermatol* 1996;37:208-12.
54. Jarret P, Rademaker M, Havill J, Pullon H. Toxic epidermal necrolysis treated with cyclosporin and granulocyte colony stimulating factor. *Clin Exp Dermatol* 1997;22:146-7.
55. Palomo Arellano A, Rodríguez Gómez J, Guerrero Vega, E, Árbol Linde F, Marcos Sánchez F. Necrólisis epidérmica tóxica inducida por lamotrigina. Tratamiento con ciclosporina. *Actas Dermosifiliogr* 1999;90:612-5.
56. Gérard A, Schooneman F, Roche G, y cols. Lyell's syndrome: treatment by plasma exchange. *Plasma Ther Transfus Technol* 1984;5:259-60.
57. Kamanabroo D, Schmitz-Landgraf W, Czarnetzki BM. Plasmapheresis in severe drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1985;121:1548-9.
58. Sakellariou G, Koukoudis P, Karpouzias J, y cols. Plasma exchange treatment in drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Int J Artif Organs* 1991;14:634-8.
59. Chaidemenos GC, Chrysomallis F, Sombolos K, Mourellou O, Ioannides D, Papakonstantinou M. Plasmapheresis in toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 1997;36:218-21.
60. Merle C, Blanc D, Flesch M, Carbillet JP, Miguet JP, Gillet M. Tableau de nécrolyse épidermique après allogreffe hépatique, discussion étiologique. *Ann Dermatol Venereol* 1990;117:635-9.
61. Redondo P, Ruiz de Erenchum F, Iglesias ME, Monodero P, Quintanilla E. Toxic epidermal necrolysis, treatment with pentoxifyllin. *Br J Dermatol* 1994;130:688-9.

62. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, y cols. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998;352:1586-9.
63. Armato GM, Travia A, Ziino O. Impiego delle immunoglobuline endovenosa ad alto dosi (IGEV) in un caso di sindrome di Stevens-Johnson. *Med Sur Ped* 1992;14:555-6.
64. Moudgil A, Porat S, Brunnel P, Jordan SC. Treatment of Stevens-Johnson syndrome with pooled human intravenous immune globulin. *Clin Pediatrics* 1995;34:47-51.
65. Ruocco V, Bimonte D, Luongo C, Florio M. Hyperbaric oxygen treatment of toxic epidermal necrolysis. *Cutis* 1986;38:267-71.
66. Meneux E, Paniel BJ, Pouget F, Revuz J, Roujeau JC, Wolkenstein P. Vulvovaginal sequelae in toxic epidermal necrolysis. *J Reprod Med* 1997;42:153-6.

Respuestas correctas a las preguntas correspondientes a la Revisión de Formación Médica Continuada del número 11, noviembre, 2000

Enrique Gómez de la Fuente, Nuria Barrietos Pérez, Pablo L. Ortiz Romero, José G. Álvarez Fernández, Francisco Vanaclocha Sebastián y Luis Iglesias Díaz. Etiopatogenia de los linfomas cutáneos de células T (micosis fungoide/síndrome de Sézary). *Actas Dermosifiliogr* 2000;91:477-483.

| | | |
|----|-----|-----|
| 1d | 8a | 15b |
| 2d | 9d | 16d |
| 3c | 10d | 17d |
| 4d | 11a | 18a |
| 5c | 12c | 19c |
| 6a | 13a | 20d |
| 7c | 14d | |