

DOI: [https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v7i1.4636](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i1.4636)

## Urgencias dermatológicas. Revisión clínica de: eritrodermia exfoliativa y del síndrome de stevens-johnson

Dra. Alida Alexandra García Arellano

[alida\\_arellano@hotmail.com](mailto:alida_arellano@hotmail.com)

Magister en Seguridad y Salud Ocupacional

Dra. Ninoska Kimberlin Mateo Terán

[ninokimmt@gmail.com](mailto:ninokimmt@gmail.com)

Médico General – Investigadora independiente

Dra. María Dolores Granda Velez

[mgrandavelez@gmail.com](mailto:mgrandavelez@gmail.com)

Médico General – Investigadora independiente

Dra. Alexandra Pamela Valencia Quintanilla

[alexandravalencia388@hotmail.com](mailto:alexandravalencia388@hotmail.com)

Médico General – Investigadora independiente

Dra. Silvia Alejandra Aguabi Cejido

[alexa-19-2@hotmail.com](mailto:alexa-19-2@hotmail.com)

Magister en Seguridad y Salud Ocupacional

Correspondencia: [alida\\_arellano@hotmail.com](mailto:alida_arellano@hotmail.com)

Artículo recibido 28 diciembre 2022 Aceptado para publicación: 26 enero 2023

Conflictos de Interés: Ninguna que declarar

Todo el contenido de **Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar**, publicados en este sitio están disponibles bajo

Licencia [Creative Commons](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) 

Cómo citar: García Arellano, D. A. A., Mateo Terán, D. N. K., Granda Velez, D. M. D., Valencia Quintanilla, D. A. P., & Aguabi Cejido, D. S. A. (2023). Urgencias dermatológicas. Revisión clínica de: eritrodermia exfoliativa y del síndrome de stevens-johnson. *Ciencia Latina Revista Científica Multidisciplinar*, 7(1), 2953-2978.

[https://doi.org/10.37811/cl\\_rcm.v7i1.4636](https://doi.org/10.37811/cl_rcm.v7i1.4636)

## RESUMEN

Las urgencias dermatológicas son poco frecuentes, pero refiere a manifestaciones clínicas cutáneas que deben ser atendidas de forma inmediata. Existen pocas patologías que pueden considerarse como urgencias dentro de esta rama, pero en este artículo se describirán dos patologías dermatológicas de interés; la Eritrodermia exfoliativa y el Síndrome de Stevens Johnson, se tratarán los temas como; etología, manifestaciones clínicas, y sus tratamientos.

La eritrodermia exfoliativa es una patología poco frecuente por lo que existe escasa literatura sobre este tema. Es una reacción cutánea que produce eritema en aproximadamente más del 70% de la piel. Se acompaña de descamación, prurito, exfoliación de la piel, y alopecia. La eritrodermia exfoliativa aparece como una inflamación generalizada secundaria a dermatosis crónicas.

El Síndrome de Stevens Johnsons y la necrólisis epidérmica tóxica tienen una alta tasa de mortalidad, generalmente son el resultado de interacciones medicamentosas adversas cuyas manifestaciones clínicas afectan la piel y mucosas, es importante investigar cual fue el fármaco que desencadenó dicho síndrome y retirar el agente causal e iniciar terapias de apoyo.

*Palabras clave: eritrodermia exfoliativa; síndrome de Stevens Johnsons; necrólisis epidérmica tóxica; dermatosis*

## Dermatological emergencies. Clinical review of: exfoliative erythroderma and stevens-johnson syndrome

### ABSTRACT

Dermatological emergencies are infrequent, but refer to cutaneous clinical manifestations that must be treated immediately. There are few pathologies that can be considered as emergencies within this branch, but in this article two dermatological pathologies of interest will be described; exfoliative erythroderma and Stevens Johnson Syndrome, topics such as; ethology, clinical manifestations, and their treatments.

Exfoliative erythroderma is a rare pathology, so there is little literature on this subject. It's a skin reaction that produces erythema in approximately more than 70% of the skin. It's accompanied by desquamation, itching, exfoliation of the skin, and alopecia. Exfoliative erythroderma appears as generalized inflammation secondary to chronic dermatoses.

Stevens Johnsons Syndrome and toxic epidermal necrolysis have a high mortality rate, they are generally the result of adverse drug interactions whose clinical manifestations affect the skin and mucous membranes, it is important to investigate the drug that triggered said syndrome and remove the causative agent. and initiate supportive therapies.

**Keywords:** *exfoliative erythroderma; stevens johnsons síndrome; toxic epidermal necrolysis; dermatoses.*

## INTRODUCCIÓN

La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano. Este tejido flexible que cubre todo el cuerpo, a nivel estructural está conformado por 3 capas fundamentales: Epidermis, es la capa superior y externa; dermis, es la capa intermedia y la hipodermis, es la capa inferior. También está conformado por estructuras de sostén como los nervios y vasos sanguíneos y por anejos, como son los folículos pilosos y glándulas sudoríparas y sebáceas, estas estructuras permiten el intercambio de nutrientes lo que permite mantener la homeostasis.

Las enfermedades dermatológicas forman parte de los motivos de consulta más frecuentes en el área de Atención Primaria, generalmente el paciente acude a consulta por cuenta propia, lo que podría estar relacionado con los signos y síntomas que padecen, que modifican de menor a mayor grado el estilo de vida. La exacerbación de los síntomas puede deberse a una mala educación sanitaria y la ansiedad que provocan los mismos.

Las urgencias dermatológicas (UD) son poco frecuentes en el departamento de urgencias, puesto que tiene una incidencia del 2.5%, pero representan un mayor porcentaje dentro de las consultas de dermatología, con una incidencia del 15% (1). Las UD pueden ser el resultado de patologías de la piel preexistentes o empeoramiento súbito que condicionan al paciente o ponen en peligro su vida por lo que requiere atención inmediata. Existe un debate con respecto a las consecuencias del manejo apropiado de cada caso clínico, puesto que al ser una urgencia podría ser atendida por médicos de diferentes especialidades, sin ser dermatólogos por lo que el diagnóstico podría variar, así como el tratamiento podría no ser el adecuado (2).

El objetivo de este artículo es revisar las manifestaciones clínicas, los principios generales, la patogenia y la epidemiología de las dos patologías que corresponden a las urgencias dermatológicas, así brindar una guía actualizada para el correcto abordaje terapéutico ya que son casos clínicos pocos frecuentes, es importante reconocer la clínica para poder direccionar a un correcto diagnóstico y un tratamiento inmediato.

## METODOLOGÍA

La Eritroderma exfoliativa y el Síndrome de Stevens Johnson son patologías raras, las cuales tienen una baja incidencia, pero una alta tasa de mortalidad, por esta razón nuestro objetivo es ampliar la información existente para poder tener una mejor

comprensión sobre lo que significan estas patologías. Se utilizó el método Prisma clasificar la información.

Las fuentes de información se eligieron en base a información relevante y actualizada en publicaciones de libros digitales o revistas indexadas en el área de Ciencias Médicas, con una estrategia de búsqueda con dos filtros principales: año de búsqueda a partir del 2017 hasta la actualidad; y dos idiomas, inglés y español.

Se encontraron 112 artículos que guardaban relación con las patologías descritas, pero se tomaron 36 artículos como fuentes bibliográficas bajo los motores de búsqueda de Scielo, Medline, PubMed, Scopus y Google Scholar.

#### **Artículos que se incluyeron:**

- Revisión bibliográfica cuyos años de publicación son a partir desde el año 2017 hasta el 2022.
- Artículos publicados en idioma inglés y español.
- Aquellos que cumplan con los criterios de búsqueda cuyas palabras claves son: “Eritrodermia exfoliativa”, “Síndrome de Stevens Johnsons”, “necrólisis epidérmica tóxica” y “dermatosis”.
- Artículos con información relevante y completa sobre estas patologías.

#### **Artículos que se incluyeron:**

- Publicaciones que no tengan una metodología compatible con los criterios de publicación que se han elegido.
- Artículos publicados antes del año 2017
- Artículos con información inconclusa sobre dichos temas.

### **FUNDAMENTO TEÓRICO**

#### **Eritrodermia Exfoliativa**

La eritrodermia fue descrita en 1868 por Ferdinand Von Hebra como un eritema y descamación generalizada de la piel que compromete el 90% o más de la superficie cutánea (1,2). Esta patología tiene una alta incidencia de mortalidad en los pacientes hospitalizados, en etapas avanzadas puede ser fulminante, la descamación típica de la eritrodermia se presenta a pequeños elementos y no a colgajos, el cual se presenta en la dermatitis exfoliativa. La mayor parte de los casos de esta patología, corresponden a fases intensas y permanentes de psoriasis generalizada.

En los pacientes adultos, esta patología puede ser el resultado de una complicación de dermatosis por aplicación de medicamentos, fármacos de administración sistémica o por glucocorticoides o infecciones. También pueden deberse por procesos linfoproliferativos (reticulolinfosarcoma), y no proliferativos (carcinoma de células transicionales del riñón, sarcoma de Kaposi, disgerminoma de ovario, o afección de enfermedades malignas como adenocarcinoma gástrico, carcinoma hepatocelular y leiomiosarcoma) u otros tipos de cáncer como el adenocarcinoma gástrico y de páncreas (3).

La eritrodermia es más evidente en psoriasis al suspender glucocorticoides, terapia biológica con imatinib o retinoides como acitretina; antes de que se retirara del mercado se describía con el efalizumab; en pacientes con SIDA suelen relacionarse con tratamiento antifúngico. En niños pueden ser congénitas o adquiridas, incluso se han relacionado con la dermatitis infecciosa causada por el virus linfotrópico humano tipo 1 (HTLV-1).

### **Epidemiología**

La eritrodermia es una patología poco frecuente por lo que la mayoría de estudios son retrospectivos, existiendo poca información sobre la incidencia a nivel mundial. Se calcula que existen entre 1 a 2 casos cada 100.000 habitantes a nivel global, pero en países como China, la incidencia es de 13 cada 100.000 pacientes dermatológicos. En India tiene una mayor incidencia; 35 por cada 100.000 habitantes. Predomina en el sexo masculino (4:1), dentro de un rango de edad de 40 a 64 años. Esta patología representa el 1% de las consultas dermatológicas. Generalmente es la evolución de la exacerbación de las dermatosis, principalmente de la psoriasis junto con la dermatitis atópica, representando un 60% de los casos; aproximadamente un 20% por linfoma, un 16 % por reacción medicamentosa e incluso, existe un porcentaje significativo de casos idiopáticos (4). Los pacientes que cursan con esta patología tienen un índice elevado de mortalidad, aproximadamente el 64% de pacientes con eritrodermia exfoliativa podrían fallecer si no son correctamente tratados. (5)

### **Patogenia**

La eritrodermia es una dermatosis ictiosiforme adquirida, aún no es clara la patogenia, pero se atribuye que tiene procedencia de la interacción compleja entre las citoquinas, las moléculas de adhesión celular con los ligandos que intervienen en la unión leucocito-endotelio (5). Las interleucinas IL-1, IL-2, IL-8, más el factor de necrosis tumoral (TNF), la molécula de adhesión intercelular -1 (ICAM-1) y el interferón gamma (IFN $\gamma$ ) son moléculas

estrechamente relacionadas con la eritrodermia. Las quimiocinas y citocinas junto al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el receptor soluble (sVEGFR-1) provocan un proceso de inflamación de la dermis lo que conducirá a la proliferación epidérmica con aumento de mediadores inflamatorios. Existe un aumento en la división de células epidérmicas por la interacción de las citoquinas, lo cual aumentará la tasa mitótica, esto provocará la exfoliación ya que el tiempo del tránsito de células a través de la epidermis se acorta (6) . El proceso de descamación se produce por la pérdida de proteínas, aminoácidos y ácidos nucleicos, se calcula que dicho proceso de descamación podría producir el aumento de la pérdida de proteínas entre un 25-30% en los casos de eritrodermia psoriásica, mientras que las otras etiologías les corresponden entre un 10-15% (5).

### **Etiología**

La incidencia de la eritrodermia exfoliativa varía de acuerdo a las distintas poblaciones, ya que existen factores que influyen directa e indirectamente con esta patología, estos factores pueden ser genéticos, sociales y geográficos. La mayoría de los casos, la evolución de esta enfermedad se debe a una dermatosis de larga data, con una incidencia de 5% al 24%. La eritrodermia por psoriasis es una de las causas más comunes, se ha asociado supresión brusca de los corticosteroides sistémicos o tópicos, infección sistémica, el metotrexato o la fototoxicidad. (7) La eritrodermia causada por psoriasis tiene una incidencia del 25% al 50%. Existe un porcentaje relevante en cuanto a la presentación de eccema en pacientes con eritrodermia, con frecuencia del 5% al 25%. La pitiriasis rubra pilaris grave, tiene una frecuencia de 1%-8% y con menor frecuencia (1%) la etiología neoplásica. Muchas veces no se puede identificar la etiología de esta enfermedad, entre un 6 %-36% de los pacientes que la padecen, no reciben el tratamiento adecuado por no tener un diagnóstico definitivo. (8)

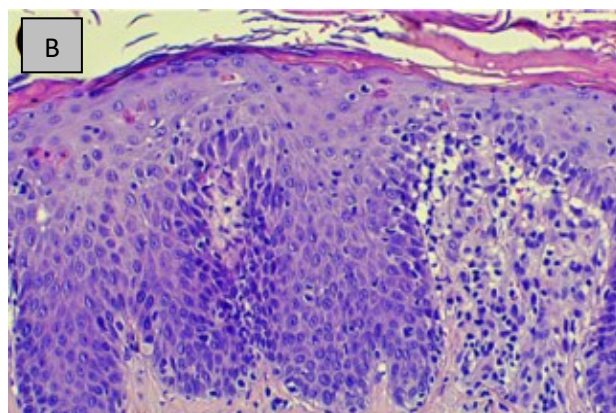
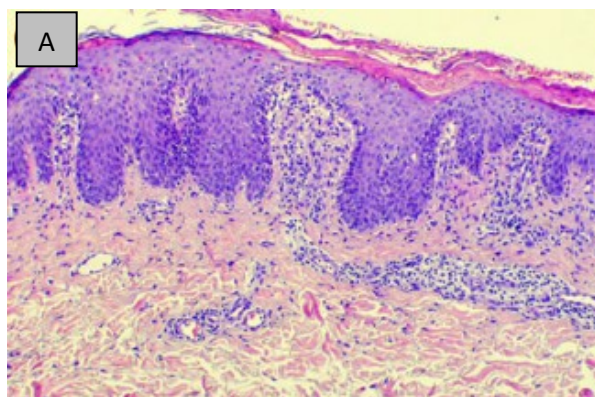
Esta enfermedad se asocia en bajo porcentaje a diversos tipos de cáncer como el de esófago, tiroides, laringe, lengua, pulmón, estómago, hígado, vesícula biliar, colon, próstata, mama, trompas de Falopio; estudios también la han relacionado con linfomas cutáneos de células T y neoplasias hematológicas, leucemia aguda o crónica, histiocitosis malignas y sarcomas de células reticulares. Otras causas que podrían desencadenar la eritrodermia; síndrome de piel escaldada por estafilococos, dermatitis, actínica crónica,

enfermedades ampollosas autoinmunes, sarna noruega, síndrome de Omenn, papuloeritrodermia de Ofuji, síndrome de Sézary e ictiosis congénitas. (9)

### Histopatología

La biopsia es una gran herramienta para el diagnóstico de la eritrodermia exfoliativa, las muestras se toman a partir de biopsias en sacabocado de 4 mm, pero depende de la evolución de la patología la cantidad de biopsias que se tomen durante esta enfermedad. Los hallazgos histopatológicos dependen de la patología que haya desencadenado la eritrodermia, pero en general se visualiza infiltrado inflamatorio perivascular, acantosis, espongiosis e hiperqueratosis. (9) En el caso de eritrodermia por psoriasis crónica se evidencia la presencia de neutrófilos en la epidermis y dermis, paraqueratosis difusa, acantosis e hipogranulosis difusa. La eritrodermia inducida por fármacos es frecuente, usualmente existe la presencia de vacuolización en la capa basal de la epidermis y linfocitos. La biopsia ganglionar es de utilidad para el diagnóstico de enfermedades raras como la enfermedad de Castelman, o linfomas. En las biopsias de los ganglios linfáticos se evidencia linfadenopatías dermatopáticas. En el linfoma cutáneo de células T se observa microabscesos de linfocitos. En la dermatitis espongiforme las biopsias presentan en un 21% infiltrado linfocítico superficial, exocitosis, acantosis y espongiosis. (8)

**Figura 1:** *Acantosis y paraqueratosis, espongiosis, queratinocitos necróticos y un infiltrado linfocítico en la dermis superior, con exocitosis dentro de la epidermis. Tinción: Hematoxilina y eosina. Caso clínico por eritrodermia exfoliativa psoriásica inducida por golimumab*



**Autores:** S. Mateo, F. J. García-Martínez, D. Sanchez-Aguilar, J. Amarelo, J. Toribio

### **Evolución de la eritrodermia exfoliativa**

Generalmente la eritrodermia suele aparecer al inicio como un brote morbiliforme en cualquier parte del cuerpo y tener una evolución de horas a días para convertirse en parches eritematosos que aumentan constantemente uniéndose con eritema rojo brillante junto con islas de piel sin lesiones hasta extenderse en la mayor parte de la superficie corporal. (10)

Usualmente el eritema característico de la eritrodermia se desencadena debido a reacciones de hipersensibilidad a fármacos, leucemias, síndrome estafilocócico de piel escaldada, linfomas o como consecuencia de enfermedades sistémicas o malignidades en algún órgano importante. (11) La exfoliación comienza generalmente entre los 2 días hasta una semana después del inicio del eritema, el cual comienza con mayor frecuencia en las áreas flexoras. Durante las fases agudas, las escamas son costrosas y de gran longitud, en cambio durante las etapas crónicas se presentan como escamas pequeñas y secas. (12) La eritrodermia se desencadena por diversos factores, por lo cual, su duración va a depender del factor inicial que provocó esta patología. Muchos de los parches eritematosos tendrán las características principales de las enfermedades subyacente, como en el caso de la psoriasis, sin embargo, dichas características se pierden cuando la eritrodermia está bien definida. (13)

### **Manifestaciones clínicas**

Los signos y síntomas de la eritrodermia inician de forma gradual. Al principio comienza como placas de eritema que, al extenderse, se fusionan, ocupando un gran porcentaje de la superficie corporal. La piel presentará eritema, estará seca, indurada y con rubor, lo cual estará acompañado de prurito y dolor en el área afectada. Puede presentar hiper o hipopigmentación. El 20% de pacientes con eritrodermia crónica, pueden presentar alopecia. La descamación es característica de esta patología, suele aparecer entre los 2-6 días posteriores a la presencia del eritema.

El tipo de escama permite orientar a una etiología, en sus fases agudas, las escamas son grandes de tipo costrosas, pero en los estadios crónicos las escamas son de menor tamaño y secas. En enfermedades eccematosas, las escamas son finas, en las dermatitis seborreicas las escamas son tipo oleosas, mientras que en las enfermedades ampollosas las escamas son costrosas. (14)

El cambio en las uñas también será significativo; pueden ser frágiles, en otros casos aparecerá engrosadas, secas, brillantes o con crestas, con decoloración en la mayoría de los casos, onicólisis, paroniquia, o con depresiones puntiformes. En el caso de pacientes con pitiriasis rubra pilaris, el 30% de los pacientes presentarán queratodermia palmoplantar, pápulas foliculares hiperqueratóicas en las áreas de flexión e islas de piel respetadas.

Los pacientes con dermatomiositis presentarán erupción en heliotropo, debilidad muscular, pápulas de Gottron, poiquilodermia y telangiectasias periungueales. En la eritrodermia causada por el Síndrome de Sézary puede provocar conjuntivitis purulenta y ectropión bilateral. Lesiones costrosas y húmedas en la cara y tronco se asocian al pénfigo foliáceo. La hiperqueratosis subungueal y costras gruesas palmoplantares pueden estar relacionadas a la sarna noruega. (15)

**Figura 2:** Eritrodermia con eritema difuso y descamación de la piel



**Autor:** Springer Science+Business Media

Según un estudio retrospectivo de 97 casos de eritrodermia, la aparición inicial de esta patología fue:

- Generalizada 23.7%
- Cabeza-Cuello: 20.6%
- Áreas extensoras: 19.6%
- Extremidades superiores o inferiores: 18.5%
- Tronco: 11.3%
- Áreas flexoras: 5.2%

- Genitales: 1%

La eritrodermia crónica se asocia con la pérdida de cabello y onicólisis. (16)

**Las causas de la dermatitis exfoliativa se divide en cuatro grupos:**

- I. Dermatosis preexistentes.
- II. Reacciones a drogas.
- III. Malignidades (Linfomas, leucemias, carcinomas: pulmón, hígado, próstata, colon).
- IV. Causa desconocida o indeterminada.

**Manifestaciones sistémicas**

Las manifestaciones sistémicas pueden causar complicaciones en la evolución natural de la enfermedad, por eso es importante mantenerlas vigiladas. El síntoma más común de la eritrodermia exfoliativa es el prurito, hipotermia o fiebre en algunos casos, y signos edema pretibial o podal, esplenomegalia, caquexia, y hepatomegalia. La eritrodermia puede causar complicaciones como sepsis ya que la piel puede ser colonizada por *Staphylococcus aureus* produciendo escoriación de la piel e inflamación, este tipo de clínica suele estar presentes en pacientes con VIH o con patología maligna de tipo hematológica. También puede producir un desequilibrio electrolítico, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) e insuficiencia cardíaca. (17)

**Diagnóstico**

El diagnóstico para la Eritrodermia Exfoliativa es netamente clínico, por eso es muy importante que se realice una historia clínica bien detallada, en conjunto con la observación de la piel y mucosas durante el examen físico son las herramientas más importantes, ya que los pacientes acuden por signos de eritema difuso y generalizado acompañado de descamación en el 90% del área superficial corporal. Muchas veces es necesario realizar pruebas adicionales para identificar la etiología de esta patología. (18) Entre los estudios complementarios para corroborar el diagnóstico de Eritrodermia Exfoliativa es mediante la biopsia de piel, ya que la histopatología podría reflejar la causa subyacente. Generalmente son necesarias varias biopsias para poder identificar la etiología de esta patología.

La muestra se obtiene por biopsia en sacabocados de múltiples sitios; pero en la mayoría de los casos, la histología frecuentemente es inespecífica, podría evidenciarse espongirosis, hiperqueratosis, infiltrado inflamatorio perivascular, acantosis, son

bastantes frecuentes en la eritrodermia, sin embargo, existirán cambios histopatológicos más específicos que correlacionen con el curso de la enfermedad. (19)

Los estudios de laboratorio siempre brindarán información complementaria relevante frente a esta patología.

- Hemograma completo. Se evidenciará leucocitosis con eosinofilia  $>700/\text{microL}$ .
- Pruebas de perfil renal y hepático, glucosa, electrolitos, DHL, albúmina sérica.
- Pruebas de velocidad de eritrosedimentación.
- Pruebas de VIH.
- Frotis de sangre periférica en busca de células de Sézary. Si existiese menos del 10%, el síndrome de Sézary quedaría descartado.
- Cultivos por bacterias y evaluación de susceptibilidad antimicrobiana.
- Cultivos fúngicos.
- PCR por VHS y VVZ en caso de que exista la sospecha de superinfección en las lesiones dermatológicas.

El raspado de piel es una técnica poco frecuente ya que sólo se usará esta prueba para comprobar la presencia de ácaros en pacientes con sospecha de escabiosis con infección generalizada de dermatofitos. Se aplicará la tinción de KOH para la observación de artrospora e hifas.

Los estudios de imágenes más usados son; resonancia magnética nuclear (RMN) de abdomen y pelvis, radiografía de tórax, tomografía computarizada (TC). En caso que se sospeche que la presencia de la eritrodermia es causada por una neoplasia, es necesario realizar colonoscopia, mamografía en mujeres o ultrasonografía de próstata en hombres. (20)

### **Diagnóstico diferencial**

Para poder evaluar correctamente al paciente es necesario realizar una anamnesis completa. Aproximadamente el 45% de los pacientes refieren antecedentes de enfermedad cutánea localizada, y un 20% de los casos corresponden de los casos de eritrodermia exfoliativa son consecuencia de reacciones medicamentosas. (21)

**Tabla 1:** Diagnóstico diferencial de la eritrodermia exfoliativa

| DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL           |
|-----------------------------------|
| Dermatitis atópica pediátrica     |
| Dermatitis por estasis            |
| Dermatitis alérgica de contacto   |
| Dermatitis irritante por contacto |
| Dermatitis por seborreica         |
| Liquen plano                      |
| Lupus eritematoso agudo           |
| Penfigoide buloso                 |
| Micosis fungoide                  |
| Ictiosis                          |
| Pitiriasis rubra pilaris          |
| Síndrome hipereosinofílico        |

### Tratamiento

El abordaje inicial al tratar la eritrodermia es suspender medicamentos que son innecesarios y exámenes complementarios para descartar otras enfermedades o patologías malignas, también es recomendable la valoración nutricional. El manejo inicial de todos los tipos de eritrodermia son similares, pero como medida preventiva, es necesario que la temperatura ambiental sea la adecuada, ya que la piel de estos pacientes presenta pérdida de las funciones homeostáticas termorreguladoras que previenen el sobrecalentamiento y enfriamiento. (22)

No se recomienda corticoesteroides tópicos de alta potencia ya que la absorción sistémica será mayor por la permeabilidad que presentan estos pacientes, mientras que los corticoesteroides tópicos de baja potencia son los indicados. Se puede aplicar compresas húmedas sobre la superficie corporal pero solo una cuarta parte del cuerpo a la vez, los baños de coloides y crema emolientes son recomendados para mejorar la función de barrera de la piel. (23)

Los antihistamínicos administrados de manera intravenosa o intramuscular pueden disminuir la ansiedad del paciente y el prurito, de esta forma se previene las infecciones cutáneas asociadas al rascado. Los fármacos de primera elección son: metrotexato y

Acitretina, el Etanercept es el fármaco de segunda línea. Posterior a ensayos realizados, se ha evaluado que el uso de cicolosporina vía oral podría ser considerado como un tratamiento a corto plazo ya que en pacientes que han sido tratados con este fármaco, han presentado una mejoría.

Otros ensayos realizados en pacientes con dermatitis atópica grave de larga data en adultos en los cuales se les administró un antagonista del receptor alfa de la interleukina 4 (IL-4), respondieron satisfactoriamente al tratamiento con dupilumab. En pacientes adultos con dermatitis atópica grave, el tratamiento de primera línea debe incluir fototerapia UVB de banda ancha o la inmunosupresión sistémica. En los casos de pitiriasis rubra pilaris el tratamiento de primera y segunda línea son: retinoides orales e inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (anti-TNF). (24)

### **SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON**

El síndrome de Stevens Johnson (SSJ) es un trastorno poco común de la piel, pero representa una de las urgencias dermatológicas más importantes, ya que junto con la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son reacciones de hipersensibilidad cutánea graves, generalmente asociadas al consumo de fármacos.

En 1922 el SSJ fue descrito por Stevens y Johnson como una enfermedad cuyas manifestaciones clínicas eran; lesiones cutáneas, máculas con desimación rápida, luego se forman ampollas, posterior, se produce la necrosis y el desprendimiento de la piel, también se produce conjuntivitis purulenta, fiebre y estomatitis. (25)

Los medicamentos son el detonante más frecuentes en estas dos patologías, el periodo de exposición a estos fármacos es de aproximadamente 4 semanas, pero con frecuencia se desencadena a las 8 semanas. Entre los fármacos que pueden desencadenar SSJ-NET son los antiinflamatorios no esteroideos, antiretrovirales, antibióticos, anticonvulsivos, inmunoterapia para tratar enfermedades neoplásicas, en casos muy poco frecuentes se ha encontrado SSJ posterior a vacunación. En la actualidad existe poca evidencia, pero esta sugiere que los pacientes que cursan con estas patologías van a depender del tiempo en el que se suspenda el fármaco que está produciendo estas patologías, también es necesario los cuidados en la unidad especializada en quemados para un tratamiento multidisciplinario. (26)

## **Epidemiología**

Hay poca información sobre la epidemiología del SSJ debido a los factores que lo desencadenan. La incidencia anual del SSJ es de 1,2-6 casos por millón de habitantes y la de la NET de 0,4-2 casos por millón de habitantes, la cual aumenta con la edad (27). La mortalidad del SSJ es del 10% y del 30-50% en la NET, aumentando respectivamente 50% y 80% cuando está relacionado a medicación. La tasa de mortalidad en adultos es del 15-25%, mientras que en los niños es del 8%.

Existe una mayor incidencia del SSJ en hombres que en mujeres, pero no está definida una edad determinada en la que el individuo puede cursar por esta patología, sin embargo, los pacientes mayores de 70 años que cursen con SSJ o NET tienen mayores posibilidades de presentar complicaciones y con ello, incrementa el índice de mortalidad. Los pacientes que tienen neoplasias de tipo hematológicas o que se encuentren inmunodeprimidos, o con VIH son más propensos a adquirir SSJ o NET, sobre todo si los pacientes con VIH han recibido trasplante de médula ósea (28).

## **Etiología**

El 50% de los casos del síndrome de Stevens Johnson y hasta el 95% de los casos de NET generalmente se desencadena debido al uso prolongado de fármacos en menor frecuencia, las causas no farmacológicas son debido a infecciones bacterianas, reacción adversa a las vacunas o a causa de que la piel rechace un injerto, un porcentaje mínimo se mantiene a origen idiopático.

### **Los fármacos que más frecuentemente causan el SJJ son:**

- Anticonvulsivos: Carbamazepina, valproato, fenitoína, minociclina, fenobarbital, lamotrigina, certralina.
- Antirretrovirales: nevirapina
- Antibióticos: Cefalosporinas, ampicilina, amoxicilina, fluoroquinolonas (levofloxacin, ciprofloxacina).
- Macrólidos: eritromicina, espiramicina, azitromicina, claritromicina, pristinamicina.
- Sulfamidas: sulfasalazina, zulfazalazina cotrimoxazol, trimetropin – sulfametoxazol, sulfadoxina
- Antiinflamatorios no esteroideos: Ketorolaco, meloxicam, doclofenaco, piroxicam
- Otros: clormezanona, alopurinol, tramadol, antifúngicos. (29)

### Fisiopatología

Pese a existir reportes de múltiples casos del SJJ, se desconoce la fisiopatología exacta, diferentes autores defienden la teoría que existe una predisposición genética para esta enfermedad, para otros, creen que existe la teoría que se desencadena este síndrome y la necrólisis epidérmica tóxica por la alteración del metabolismo farmacológico debido a la falta de excreción de los metabolitos reactivos, en algunos pacientes se desencadena la reacción citotóxica mediadas por las células T del fármaco en los queratinocitos, estas células liberan la granulolisina (la concentración de esta en el líquido de las ampollas, es un signo de severidad), mientras que las células T CD8 son considerados como los principales mediadores de la formación de ampollas. Las células Natural Killer (NK) contribuyen en el deceso del queratinocito. (30)

La interleucina-15 con frecuencia se encuentra elevada en pacientes con SJJ/NET. Según otra teoría, las interacciones entre el Fas liberado (un receptor de la superficie celular que induce la apoptosis) y su ligando, se encuentran libres en las células mononucleares, lo cual conlleva a la muerte celular y posteriormente a la formación de ampollas.

Existen otras teorías, como la del hapteno/prohapteno, considera que el metabolito es antigénico y no los medicamentos. Al ingerir el fármaco, este se metaboliza para formar un hapteno el cual cumple la función de estimular el sistema inmunológico. Después, las proteínas transportadoras se unen a los neoantígenos (células presentadoras de antígenos, a las células T). En el péptido alterado, es el fármaco el que se une a un HLA específico, para formar un complejo, y después unirse a otros péptidos. Aquello causa la alteración de la visualización de los receptores de células T, por lo que se puede activar una célula T diferente. (31)

Otra hipótesis también estudiada es la teoría de la interacción farmacológica, estudios refieren que el fármaco se une a los receptores de células T, y da como resultado en la activación de células T específicas. Los fármacos que desencadenan la SSJ/NET/ tienen la capacidad de eliminar de forma independiente a los queratinocitos al unirse al MHC de clase I y al receptor de células T, dando como resultado una expansión clonal masiva de células T citotóxicas, y un citolítico proteína, el cual se forma por la dispersión de mediadores solubles tóxicos como la granulisin.

Otra teoría que sigue en estudio se relaciona con varios receptores de células T alterados, donde el fármaco altera la estructura de las células T al unirse a un TCR.

Los últimos estudios creen que la IL-15 tiene un papel muy importante dentro de este proceso, considera que las células inmunitarias y no inmunitarias, activa las células NK, las células dendríticas, las células CD8 +, y los macrófagos. La interleucina 15 envía señales a través de la vía JAK-STAT y luego tiene efectos en la vía PI3K/AKT/mTOR el cual es responsable de la función de IL-15 en las células NK y CD8 +. Actualmente se cree que las células T citotóxicas no se dirigen a los metabolitos del fármaco, sino directamente al fármaco.

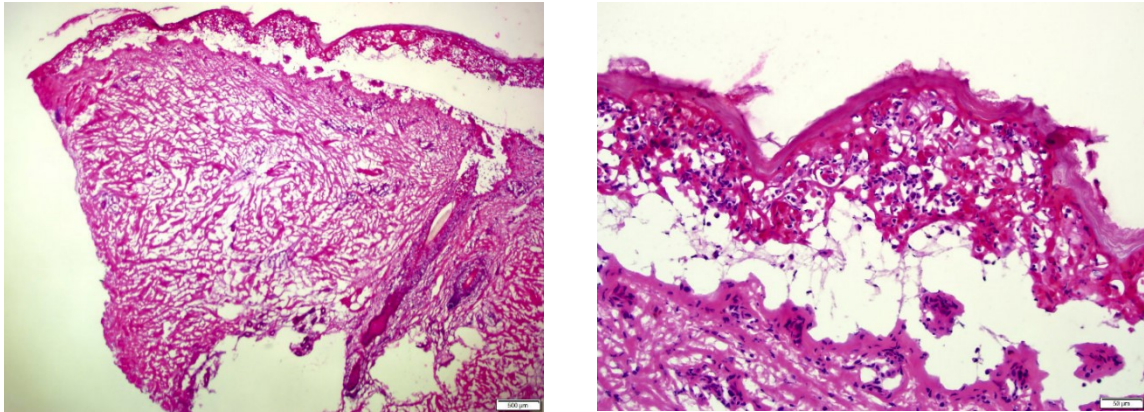
### **Histopatología**

El SSJ causa hipersensibilidad involucrando piel, membranas y mucosas. El eritema polimórfico es bastante común en los pacientes que tienen la patología, este se produce a través de lesiones cutáneas generalmente parches eritematosos de apariencia similar a la escarapela o pápulas. En casos más graves se encontrarán lesiones necrosantes en la piel e incluso con extensión en las mucosas como la conjuntiva, boca (lesiones de tipo erosivas-costrosas de los labios) y la uretra.

El síndrome de Lyell también conocido como necrólisis epidémica tóxica, en las capas superficiales de la dermis se observa necrosis, así también en la capa de las células de Malpighian se encuentran edematosas, las conexiones epidérmicas e intercelulares se encuentran rotas. En la región subepidérmica de la vejiga también se producen cambios necróticos, dando como resultado la pérdida de la estructura de las capas a causa de la distrofia hidrófita de las células de la epidermis, formación de globo con núcleos picnóticos con granulocitos, lindocitos y neutrófilos, también se producen cambios en los contactos intercelulares. En la epidermis existirá la presencia de infiltrado de linfocitos, edema y áreas necróticas con vasos trombosados. Las fibras de colágeno de la dermis se distienden y en las partes más profundas de las mismas, se fragmentan (32).

**Figura 3:** Patrones de reacción vesiculoampollosa y acantolítica. Síndrome de Stevens-Johnson. Epidermis desprendida y necrótica.

*Queratinocitos apoptóticos dispersos en la epidermis basal, necrosis epidérmica de espesor total y ampollas subepidérmicas, infiltrado dérmico moderado o denso con predominio de linfócitos.*



**Autor:** Hillary Rose Elwood, M.D.

### Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas se inician tanto en el SSJ como en NET con un periodo pródromo caracterizado por fiebre, dificultad para deglutir, taquicardia, hipotensión y dolor ocular. Las manifestaciones cutáneas inician 1 a 3 días después, inicia como un eritema cutáneo, acompañado de máculas que se transforman en pápulas, vesículas y ampollas, ya sean agrupadas o aisladas, también se formarán placas de urticaria o eritema extenso.

Después de varios días de evolución, el paciente podría presentar alteración en el nivel de conciencia, en el caso de la NET se evidenciará el desprendimiento de la piel y pérdida total de la epidermis, esta clínica se conoce como el signo de Nikolsky, el cual el paciente al perder la epidermis, queda sin protección y está susceptible a diversas infecciones, si el tratamiento no es oportuno, puede progresar a sepsis, siendo esta la principal causa de muerte en pacientes con NET. (33)

Las lesiones pueden extenderse a todo el cuerpo, sin embargo, la cara, el cuello y el tórax son las partes del cuerpo más afectadas, estas lesiones se presentarán en forma de eritema, edema, ulceración y necrosis. La mucosa ocular, oral, vaginal, podrán ser afectadas, incluso se pueden formar adherencias gastrointestinales. Aproximadamente

el 25% de los pacientes con NET pueden tener afectación del epitelio de la vía respiratoria. (27)

La piel de estos pacientes con SSJ - NET toma un color de papel mojado, el cual si sufre un traumatismo, por muy leve que sea, se podrá separar la piel, se evidenciará la piel escaldada (zonas grandes con la dermis abierta).

**Figura 4:** *Síndrome de Stevens-Johnson. Se evidencia edema y erosiones en los labios. Mucositis grave.*



**Autor:** D. Morgado-Carrasco, M.A. González Enseñat, C. Prat, A. Vicente-Villa

### Diagnóstico

El diagnóstico se realiza a través de una completa anamnesis que describa los hallazgos clínicos y sus manifestaciones. Actualmente no existe una prueba de laboratorio para identificar el fármaco que desencadenó la enfermedad. No se recomiendan las pruebas de provocación ya que las exposiciones a fármacos podrían generar un nuevo cuadro de SSJ o NET.

Se puede complementar el diagnóstico con exámenes de laboratorio como una biometría hemática en la que generalmente se evidenciará la presencia de leucocitosis, proteína C reactiva aumentada (PCR), marcadores aumentados de necrosis tumoral. Se puede completar el diagnóstico con una biopsia de piel, en la cual se identifica presencia de linfocitos T-CD4, eosinofilia, metaplasia epitelial escamosa y necrosis epidérmica. (34)

El grado de piel afectada se calcula de acuerdo a la cantidad de las ampollas, el desprendimiento parcial o total de la piel y las áreas desprendibles positivas de Nikolsky.

Se puede clasificar a los pacientes por grupos de acuerdo a la extensión de áreas de la piel desprendidas:

- Síndrome de Stevens Johnson: La lesión abarca <10% de la superficie corporal.
- Síndrome de Stevens Johnson y Necrosis epidérmica tóxica: La lesión tiene una extensión entre el 10-30% de la superficie corporal.
- Necrólisis epidérmica tóxica: La superficie corporal afectada, tendrá un porcentaje superior al 30%. (30)

**Tabla 2:** SCORTEN: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis

| Factor de riesgo                                       | Puntuación                   |                              |
|--------------------------------------------------------|------------------------------|------------------------------|
|                                                        | 1                            | 0                            |
| Edad                                                   | < 40 años                    | ≥ 40 años                    |
| Cáncer asociado                                        | Si                           | No                           |
| Frecuencia cardíaca                                    | < 120 lpm                    | ≥ 120 lpm                    |
| Nitrógeno urémico en sangre                            | ≤ 28 mg/dL (10 mmol/L)       | >28 mg/dL (10 mmol/L)        |
| Superficie corporal con desprendimiento o comprometida | < 10%                        | ≥ 10%                        |
| Bicarbonato sérico                                     | ≥ 20 mEq/L (≥ 20 mmol/L)     | < 20 mEq/L (< 20 mmol/L)     |
| Nivel de glucosa en suero                              | ≤ 250 mg/dL (≤ 13,88 mmol/L) | > 250 mg/dL (> 13,88 mmol/L) |

**Autores:** Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al.

#### Interpretación de los resultados:

Más factores de riesgo indican una puntuación más alta y una tasa de mortalidad (%) más elevada:

0–1 = 3,2% (IC: 0,1 a 16,7)

2 = 12,1% (IC: 5,4 a 22,5)

3 = 35,3% (IC: 19,8 a 53,5)

4 = 58,3% (IC: 36,6 a 77,9)

≥ 5 => 90% (IC: 55,5 a 99,8)

\*IC: Intervalo de confianza

## Diagnóstico diferencial

*A continuación, se enumeran las patologías cuya clínica es similar al SSJ-NET*

**Tabla 3:** Diagnóstico diferencial SSJ-NET

| Patologías                                                                                          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Exantema fijo medicamentoso y generalizado                                                          |
| Dermatosis ampollosa IgA lineal inducida por fármacos, Pénfigo paraneoplásico, Penfigoide ampollosa |
| Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas de tipo sistémico                                    |
| Eritema tóxico por quimioterapia                                                                    |
| Lupus Eritematoso                                                                                   |
| Síndrome estafilocócico de piel escaldada                                                           |
| Pustulosis exantemática generalizada aguda                                                          |
| Coagulación intravascular diseminada                                                                |
| Dermatitis fúngica invasiva                                                                         |

**Autores:** Falconí C. Darío; Jami C. Jeanneth

## Tratamiento

El tratamiento se basa en la sintomatología, en especial a las vías respiratorias, prevenir las pérdidas de líquidos, control de la temperatura, con el objetivo de evitar la pérdida calórica. Para evitar la hipotermia se pueden utilizar lámparas infrarrojas y lechos aire-aire fluidizados, durante la manipulación de las lesiones, se debe mantener la asepsia y analgesia adecuada, por lo que es recomendado el uso.

Se considera que el acceso periférico es el adecuado para estos casos y que debe estar lo más alejado posible del área afectada. Así mismo, debe evitarse los catéteres centrales, se usarán sólo en casos de uso de fármacos vasoactivos o cuando el acceso venoso periférico no sea posible. La reposición de electrolitos y la hidratación de la piel son importantes para evitar la pérdida electrolítica, se aconseja el uso de protectores gástricos para prevenir las úlceras gástricas por estrés y la anticoagulación para prevenir la trombosis venosa. (35)

El cuidado de las heridas dependerá de la severidad del cuadro clínico del paciente, sin embargo, el objetivo será reducir la fricción que se pueda producir en la piel durante los cambios posicionales del paciente, es importante reducir cambio de vendajes con

frecuencia, se sugiere evitar el contacto directo con cintas adhesivas en caso de que el paciente presente ampollas prominentes y dolorosas.

Las lesiones de las mucosas merecen especial atención, y en las lesiones oculares debe ser evaluadas por el servicio de oftalmología debido a la inflamación y el desprendimiento epitelial de la superficie ocular y los párpados, pero como medidas preventivas se sugiere el uso de colirio y solución salina al 0,9% con un intervalo promedio de cada 3 horas.

En caso de la presencia de mucositis oral se sugiere el uso de antibióticos tópicos. Los recubrimientos tópicos para el tratamiento de la piel, son variados, en algunos casos se realizará la limpieza de la piel con solución salina e hidratación con aceites a base de ácidos grasos esenciales, hasta el uso de más revestimientos modernos como el hidroalginato con plata, sin embargo, el costo es elevado pero el tiempo de curación es bastante rápido. Muchos de los pacientes con el SSJ-NET deberán ser hospitalizados y atendidos en el área de quemados, incluso se aconseja el desbridamiento de la piel dentro del área quirúrgica. (37)

Para el tratamiento de pacientes con SSJ-NET se emplearán fármacos como; ciclosporina, talidomida, inmunoglobulinas, ciclofosfamida y pentoxifilina, pero, actualmente sus beneficios contra NET y SSJ continúan en estudio. Los esteroides están contraindicados porque aumentan el riesgo de infecciones.

En los pacientes que están cursando con SSJ-NET deben tomarles muestras de cultivo de las mucosas, sangre, orina, y la piel cada 48 horas. Los resultados de los cultivos más actuales deben de compararse con cultivos anteriores, de esta manera se podrá tomar la mejor decisión terapéutica. Generalmente las lesiones cutáneas no dejan cicatrices, sin embargo, en el caso de la mucositis, que puede generar complicaciones tardías como estrechamiento y sangrado de las mucosas. (38)

## CONCLUSIÓN

Tanto como la Eritrodermia exfoliativa y la Síndrome Stevens-Johnson y de la Necrólisis epidérmica tóxica son farmacodermias graves. Estas patologías demuestran ser un desafío para la salud pública a pesar de tener bajas incidencias, la mayoría de pacientes que cursan con estas enfermedades tienen una alta tasa de mortalidad si no son tratados a tiempo.

Las principales manifestaciones clínicas del SSJ son; eritema cutáneo con formación de máculas, pápulas, vesículas y ampollas asociadas o aisladas, como urticaria o placas

eritema. El cuadro clínico extenso característico de SSJ, en el examen físico inicial, puede presentarse con fiebre, taquicardia, hipotensión y alteración del nivel de conciencia.

La mayoría de casos, la eritrodermia se desarrolla como causa secundaria de una dermatosis preexistente. Se considera como una patología dermatológica inflamatoria que produce eritema y descamación con una distribución corporal generalizada, a su vez que comprende una variedad muy amplia de etiologías y, por ende, de tratamientos, evolución, y pronóstico.

El índice de mortalidad de la eritrodermia exfoliativa es del 20- 40% de los pacientes, por lo que se considera que el pronóstico es reservado, incluso si el manejo y el tratamiento son los adecuados, pueden presentar complicaciones fatales. La etiología de esta patología tiene mucha relación con el pronóstico del paciente.

## **BIBLIOGRAFÍA**

Abedini R MASPSADM. Evaluation of patients visiting the Dermatology Emergency Unit of a university dermatology hospital in Tehran, Iran. *Acta Med Iran.* 2017; 55: p. 705-711.

Alegre-Sánchez A DPLDPSAea. Impact on quality of life in dermatology patients attending an emergency department. *Actas Dermosifiliogr.* 2017;(108): p. 918-923.

Bueno-Rodriguez A RVRCCMTSJ. Dermatopathic Lymphadenopathy: Is Our Diagnostic Approach Correct? *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed).* 2018;; p. 109(4):361-363.

Megna M SAZDCITEEUWJNR. The role of histological presentation in erythroderma. *Int J Dermatol.* 2017;; p. 56(4):400-404.

Lukas KOCH1 CSWACM. Methotrexate Treatment for Pityriasis Rubra Pilaris: A Case Series and Literature Review. *Acta Derm Venereol.* 2018; 98: p. 501-505.

R G. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. [Online].; 2019. Available from: <https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2775&sectionid=232594469>.

Hudsykdommer A. Store Medisinke Leksikon. [Online]. [cited 2022 12 21. Available from: <https://sml.snl.no/erythrodermi>.

- Di Prinzio A TACMPCBDML. Las reacciones adversas a fármacos son la primera causa de eritrodermia. Estudio retrospectivo de 70 pacientes en un hospital universitario de Argentina. Actas Dermo-Sifiliográficas. 2022.
- S W. Eritrodermia en adultos. Dermatología Bologna. 2018; 8(1): p. 175-86.
- Cuellar Barboza A OCJHRM. Eritrodermia en el adulto: un enfoque práctico para el diagnóstico y tratamiento. Actas Dermosifiliográfica. 2018; 109(9): p. 777.
- Ghafouri SR OAWIWNHMGSea. Exfoliative dermatitis as a paraneoplastic syndrome of prostate adenocarcinoma: A rare case report with literature review. Cancer Diagnosis & Prognosis. 2021; 1(4).
- William D. James DEJRTMAR. Andrews' Diseases of the Skin. Clinical Dermatology. 2019; 13.
- Tso S MHSFHTea. Erythroderma (exfoliative dermatitis). Part 2: energy homeostasis and dietetic management strategies. Clinical and Experimental Dermatology. 2021; 46(6): p. 1011-1022.
- J P. Skin Pathology: Miscellaneous conditions. Elsevier. 2021; 5(12): p. 617-27.
- Pai S SBKMKA. Hydroxychloroquine-induced erythroderma. Indian J Pharmacol. 2017; 49(1): p. 131-132.
- L O. Eritrodermia y mieloma. Informe de caso. Acta Médica del Centro. 2020; 14(4): p. 576-84.
- Mark DP Davis MF. Up To Date. [Online].; 2022 [cited 2022 12 12. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/erythroderma-in-adults?search=erythrodermia&source=search\\_result&selectedTitle=1~131&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate.com/contents/erythroderma-in-adults?search=erythrodermia&source=search_result&selectedTitle=1~131&usage_type=default&display_rank=1).
- Austad S AL. Exfoliative Dermatitis. StatPearls. 2022 Mayo.
- Jean Bologna JSLC. Dermatología. Elsevier. 2018 Noviembre;(4).
- Cho J ESASIK. Diffuse Exfoliative Rash with Sepsis and Eosinophilia: A Case of Erythroderma? American Journal of Case Reports. 2019; 20: p. 1387-93.
- Baldissera RL SGFNJVN. Erythroderma as a manifestation of leprosy. Anais Brasileiros de Dermatologia. 2019; 94(1): p. 89-92.

- Hidayah RM AARLSO. Exfoliative dermatitis due to dermatophytosis. *The Journal of Infection in Developing Countries*. 2021; 15(2): p. 306-9.
- Rojas K MHYI. Update and clinical pearls in the diagnostic and therapeutic approach on erythroderma in adult. *Revista Médica Sinergia*. 2023; 8(1).
- Santos NDM RJ. Diagnóstico de enfermedades evidenciadas en pacientes con heridas: Una revisión integrativa. *Anales de enfermería*. 2017; 1(1): p. 8-14.
- Zhang AJ,NRM,EFW,&HSA. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: retrospective review of 10-year experience. *International Journal of Dermatology*. 2019; 58(9): p. 1069–1077.
- Del Pozzo-Magaña BR LLA. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a literature review of current treatment. *EMJ Dermatol*. 2016; 4: p. 83-89.
- Grünwald P,MM,PR,&ES. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis –diagnosis and treatment. *JDDG -Journal of the German Society of Dermatology*. 2020; 18(6): p. 547–553.
- owsheen S,LJS,&eARA. Differences between Stevens- Johnson syndrome versus toxic epidermal necrolysis. *International Journal of Dermatology*. 2021; 60(1): p. 53-59.
- Sato S,KT,Tea. Clinical features of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Pediatrics International*. 2018; 60(8): p. 697-82.
- Zhang S,TS,LS,PY,&DY. Biologic TNF-alpha inhibitors in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systemic review. *Journal of Dermatological Treatment*. 2020; 31(1): p. 66-73.
- Portnov A. Síndrome de Lyell: Causas, síntomas, diagnóstico y tratamiento. [Online].; 2021. Available from: [https://es-m.iliveok.com/health/sindrome-de-lyell-causas-sintomas-diagnostico-tratamiento\\_107796i15941.html#google\\_vignette](https://es-m.iliveok.com/health/sindrome-de-lyell-causas-sintomas-diagnostico-tratamiento_107796i15941.html#google_vignette).
- Hasegawa A,&AR. Recent advances in managing and understanding Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *F1000 Research; Division of Dermatology*. 2020;; p. 1-12.

Lalevée SCEea. Advances in understanding of the pathophysiology of epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis). Annales de Dermatologie et de Venereologie. ; 147(6–7): p. 475–48.

Noe MH,&MR. Diagnosis and management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. Clinics in Dermatology. ; 38(6): p. 607-12.

Seminario-Vidal KDea. Society of Dermatology Hospitalists supportive care guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults. Journal of the American Academy of Dermatology. 2020; 82(6): p. 1553–67.

Megna M SAZDCITEEUea. The role of histological presentation in erythroderma. Int J Dermato. 2017; 4: p. 400-404.

Koch L SCAWMC. Acta Derm Venereol. 2018.

Bueno-Rodriguez A RVRCCMMTSJ. Dermatopathic lymphadenopathy: is our diagnostic approach correct? Actas Dermosifiliogr. 2017.