

Síndrome de Stevens–Johnson asociado a fenitoína en una paciente colombiana con síndrome convulsivo focal

Camilo Domínguez Domínguez*
Javier Fernando Bonilla Briceño**
Claudia Buitrago Marín***
Carlos Alberto Calderón Ospina****

*MD Epidemiólogo. Instructor de Práctica. Departamento de Ciencias Clínicas. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad del Rosario. Bogotá D.C. Colombia.

**MD. MSc en Fisiología. Profesor Asistente de Carrera. Departamento de Ciencias Clínicas. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad del Rosario. Bogotá D.C. Colombia.

***MD Internista. Instructora de práctica y Coordinadora. Departamento de Ciencias Clínicas. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad del Rosario. Bogotá D.C. Colombia.

**** MD. MSc en Farmacología. Profesor Asistente de Carrera y Coordinador. Departamento de Ciencias Clínicas. Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad del Rosario. Bogotá D.C. Colombia.

Correspondencia: Dr. Domínguez. Cra 24 N°63C–69. Universidad del Rosario Sede Quinta de Mutis. Bogotá D.C. Colombia. e-mail: camilo.dominguez@urosario.edu.co

RESUMEN

Este es el reporte de un caso clínico de una paciente con diagnóstico de Síndrome de Stevens-Johnson inducido por fenitoína, quien ingresó a un hospital universitario de tercer nivel en la ciudad de Bogotá, Colombia. Trece días después del inicio del medicamento mencionado por un diagnóstico de síndrome convulsivo focal, la paciente consulta por la aparición de lesiones máculo papulares en cabeza y tronco acompañadas de úlceras orales y genitales. La presentación y distribución de las lesiones, el compromiso sistémico y la asociación temporal con el consumo de fenitoína, apoyaron el diagnóstico de Síndrome de Stevens-Johnson, el cual fue confirmado por el Servicio de Dermatología. La paciente respondió adecuadamente al tratamiento instaurado siendo dada de alta 10 días después de su ingreso sin complicaciones. (MÉD.UIS. 2012;25(2):155-62).

Palabras clave: Síndrome de Stevens-Johnson. Fenitoína. Efecto Secundario.

ABSTRACT

Stevens-Johnson Syndrome associated to phenytoin in a Colombian patient with focal convulsive syndrome

This is a case report of a female patient with a diagnosis of Stevens-Johnson Syndrome induced by Phenytoin. The patient was admitted to a third level hospital. Thirteen days after she started phenytoin use (prescribed for her focal seizure disorder), she presented some maculo-papular lesions in head and thorax, associated with oral and genital ulcers. Distribution and presentation of lesions, the systemic compromise, associated with the temporary use of Phenytoin, supported the diagnosis of SJS. The diagnosis was confirmed by Dermatology. The patient was treated successfully and she was discharged without complications ten days after her admission. (MÉD.UIS. 2012;25(2):155-62).

Key words: Stevens-Johnson Syndrome. Phenytoin. Adverse Effects.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) está definido como una Reacción Adversa a un Medicamento (RAM) con compromiso mucocutáneo¹. Se considera un eritema polimorfo mayor que compromete característicamente la piel y las mucosas, afectando

en mayor proporción a las mujeres con una relación 1,5 a 1¹. El SSJ fue descrito por primera vez en 1922 y su incidencia aproximada es de 1,2-6 casos por millón de personas por año¹.

Se ha descrito la existencia de una condición relacionada al SSJ que es la Necrólisis Epidérmica

Tóxica (NET), la cual es una enfermedad rara con una tasa de mortalidad del 1-5%^{2,3}. El SSJ es considerado de menor gravedad en relación a la NET, pudiendo corresponder las dos condiciones a diferentes momentos o grados de severidad de un mismo espectro de enfermedad. Esta última condición también es conocida como síndrome de Lyell¹. En 1993, en un intento por diferenciar el SSJ de la NET, fue establecida una clasificación según la cual en el SSJ hay un desprendimiento de piel inferior al 10% del área de superficie corporal, mientras que la NET en todos los casos supera este porcentaje⁴.

La presentación del SSJ se asocia a más de 100 fármacos dentro de los cuales se incluye la fenitoína, un anticonvulsivante aromático, siendo para este grupo de fármacos el riesgo más elevado durante los primeros dos meses de tratamiento¹. Otros fármacos asociados con SSJ son: sulfonamidas, aminopenicilinas, quinolonas, cefalosporinas, tetraciclinas, antifúngicos imidazoles. En un estudio de casos y controles de carácter multinacional que comparó 379 casos y 1505 controles hospitalizados, se encontró a la fenitoína como un fármaco significativamente asociado con el SSJ o NET con un riesgo relativo univariado de 26 (7,8-90) y un riesgo relativo multivariado de 17 (4,1-68)⁵. En ese mismo estudio se encontró que para la fenitoína el tiempo de latencia promedio entre el momento de inicio de la medicación y la aparición del SSJ fue de 24 días (16-33)⁵.

La manifestación clínica predominante en el SSJ/NET son las lesiones dermatológicas. Los síntomas que pueden preceder a las manifestaciones cutáneas incluyen: fiebre, mialgias, artralgias, irritación ocular, odinofagia y tos^{4,5}. Las lesiones dermatológicas frecuentemente inician en el tronco, progresan al cuello, cara y extremidades proximales, y pueden incluir el cuerpo entero (palmas y plantas)⁴.

Las lesiones en piel son eritematosas inicialmente, que evolucionan a máculas de color rojo oscuro o purpúricas de tamaño y forma irregular, para luego progresar a ampollas flácidas de color grisáceo con necrosis de espesor total. Con frecuencia, se ha descrito el signo de Nikolsky que consiste en desprendimiento de las capas superficiales de la piel al friccionarlas con una presión leve^{4,5,6}.

Otras lesiones incluyen eritema y erosiones de la mucosa oral, ocular y genital presente en más del 90% de los casos. El dolor es frecuente en las lesiones de piel y mucosas. Las principales complicaciones

del SSJ/NET son muy similares a las de los pacientes quemados: infección, pérdida de líquidos y alteraciones hidroelectrolíticas. En cuanto a las secuelas, las oculares (alteraciones en la agudeza visual y fotofobia) son las más frecuentes, seguidas de las dermatológicas⁶.

La presentación clínica típica, la respuesta rápida y adecuada al tratamiento instaurado que incluye el retiro de la fenitoína, y la posibilidad de haber estado frente a una RAM eventualmente prevenible, motivó para realizar la revisión y publicación de este caso.

Los autores obtuvieron el consentimiento de la paciente después de informarle de manera verbal, escrita y con testigo, de la intención de publicar tanto los datos del caso como los resultados de la intervención y el manejo clínico. Todo lo anterior respetando la ética de la investigación en humanos declarados en resoluciones nacionales e Internacionales.

PRESENTACIÓN DE CASO

Mujer de 67 años natural de Tunja, Boyacá y procedente de Bogotá D.C., Colombia, con antecedente de hipertensión arterial en tratamiento con losartán 50 mg/día y enfermedad cerebrovascular hemorrágica hace 13 años con hidrocefalia secundaria tratada con derivación ventrículo peritoneal. Consulta a una institución de cuarto nivel de complejidad por cuadro sugestivo de epilepsia focal sintomática de novo, por lo cual se inició manejo con fenitoína con bolo intravenoso de 1000 mg y dosis de mantenimiento oral de 300 mg/día. La paciente evolucionó satisfactoriamente por lo que fue dada de alta.

A los 13 días posteriores, consulta al servicio de Urgencias de un Hospital Universitario de tercer nivel de complejidad en Bogotá, por aparición de lesiones máculo eritematosas dolorosas en cara y tórax. La paciente había sido valorada el día anterior por un médico particular quien ordenó corticoides, sin mejoría de la sintomatología.

Los signos vitales al ingreso al servicio fueron: frecuencia cardíaca de 108 lat/min, frecuencia respiratoria de 24 resp/min, tensión arterial de 140/80 mmHg, afebril y SO₂ de 74% con FIO₂ del 21%. Se reporta paciente alerta, colaboradora y con evidencia de lesiones maculares eritematosas polimórficas en cara y tórax. Los exámenes de

laboratorio al ingreso indicaron hemograma con leucocitosis leve y neutrofilia franca, sin anemia. La química sanguínea refiere hipocalcemia moderada, sodio, glucosa y funciones renal y hepática en límites adecuados (ver Tabla 1). Se considera un cuadro

clínico secundario a RAM, por lo que se suspende la fenitoína y se inicia hidratación parenteral con corrección del trastorno hidroelectrolítico y manejo del dolor con dipirona. Se autoriza aislamiento protector.

Tabla 1. Exámenes paraclínicos correspondientes a la segunda hospitalización.

Exámenes de Laboratorio	Marzo/14/10	Mar/14/10	Mar/16/10	Mar/19/10	Mar/22/10
	Hora: 01:17 am	Hora: 9:32 am			
Tiempo de Protrombina (seg)	12,4	12,6			
INR	1,2	1,22			
Tiempo Parcial de Tromboplastina (seg)	32,7*	31,7			
Bilirrubina total (mg/dL)	0,57	0,53			
Bilirrubina directa (mg/dL)	0,34	0,3			
Bilirrubina indirecta (mg/dL)	0,23	0,23			
Creatinina (mg/dL)	0,85	0,81	0,61		
Hemograma:					
Leucocitos: ($\times 10^3/\text{mm}^3$)	10,7*	8,44			7,23
Neutrófilos (%)	75,2	70,6			53,6
Linfocitos (%)	15,8	17,7			33,4
Monocitos (%):	5,9	7,42			4,15
Eosinófilos (%):	2,74	3,85			7,42*
Basófilos (%):	0,34	0,41			1,49
Eritrocitos: ($\times 10^6/\text{mm}^3$)	5,98	5,27			4,73
Hb (g/dL)	16,9	15,1			14
Hcto (%)	52,2	45,8			41,8
VCM: μm^3	87,3	87,1			88,2
HbCM: pg	28,3	28,6			29,6
CHbCM: g/dL	32,4	32,9			33,6
Plaquetas: ($10^3/\text{mm}^3$)	235	209			227
Cloro (mmol/L)	96,53**	101,99	116,13*	103,64	
Potasio (mmol/L)	2,92**	2,72**	4,52	4,24	3,16**
Sodio (mmol/L)	136,81	139,38	146,08*	140,51	142,93
Magnesio (mg/dL)					1,74
Fosfatasa Alcalina U/L	205,18 U/L*	175,44*			
Nitrógeno Ureico (mg/dL)	13,98		9,21 L		
Alanino amino transferasa (U/L)	49,97	40,36			

Exámenes de Laboratorio	Marzo/14/10	Mar/14/10	Mar/16/10	Mar/19/10	Mar/22/10
Aspartato aminotransferasa (U/L)	32,43	26,57			
Gases Arteriales	Hipoxemia sin CO ₂ normal				
Calcio (mg/dL)				8,38	8,61
Tomografía axial computarizada cerebral simple					Cambios retráctiles de parénquima encefálico asociados a la edad. Catéter de derivación permeable y bien localizado.

*Por encima de lo establecido como referencia por el laboratorio clínico.

**Por debajo de lo establecido como referencia por el laboratorio clínico

A las 24 horas del ingreso, se presenta deterioro de la paciente dado por alteración de la consciencia, inestabilidad hemodinámica, edema facial, fotofobia, extensión de las lesiones mucocutáneas y aparición de vesículas y flictenas en cara, tórax y abdomen, de contenido claro. Las lesiones maculares se extendieron a los miembros superiores e inferiores y a los genitales externos. Concomitantemente desarrolló conjuntivitis y estomatitis.

Durante las siguientes 12 horas, se observa desprendimiento de la piel con fricción ligera o signo de Nikolsky en aproximadamente el 10% de la superficie corporal. Por el deterioro general, se trasladada la paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos con una impresión diagnóstica de SSJ, confirmada por el Servicio de Dermatología. Se maneja entonces con soporte nutricional, reposición de potasio, oxigenación por venturi, analgesia intravenosa, heparina, ranitidina y protección de ulceraciones en piel. Por presencia de signos de infección de las lesiones de la piel, se inicia ampicilina/sulbactam por vía intravenosa, junto con nistatina y ácido fusídico tópico.

El cuadro clínico presenta una evolución positiva, con estabilización hemodinámica, mejoría de las lesiones

en la piel y sin complicaciones adicionales (ver Figura 1). Por la adecuada evolución y control de infección de las lesiones de la piel, se decide dar salida con control por consulta externa por el Servicio de Medicina Interna.



Figura 1. Paciente con diagnóstico de Síndrome de Stevens-Johnson al tercer día de hospitalización y estomatitis característica.

Es valorada nuevamente tres meses después del cuadro, encontrándose una paciente en buenas condiciones generales que niega nuevos episodios convulsivos. Al examen físico no se encontraron

complicaciones oculares, en la piel se evidenciaron lesiones maculares hipopigmentadas en cara y tórax como secuelas dermatológicas del SSJ. En la actualidad, la paciente está siendo medicada con amlodipino 5 mg vía oral cada 12 horas y lovastatina 20 mg cada noche, sin tratamiento anticonvulsivante.

DISCUSIÓN

En este caso, la fenitoína fue discontinuada y no fue remplazada por otro antiepiléptico porque la paciente cumplía con diferentes criterios para suspender su manejo farmacológico como: haber tenido un solo tipo de crisis, tener un examen neurológico normal, tener un electroencefalograma normal y haber sido tratada con un solo medicamento. Es importante mencionar además que, dos años después de la presentación del cuadro neurológico, la paciente no ha vuelto a presentar ningún tipo de crisis epiléptica⁷.

El tiempo de latencia entre el inicio de la fenitoína y el SSJ fue de 13 días que, aunque ligeramente inferior a lo encontrado en el estudio anteriormente mencionado, está de acuerdo con lo descrito en la literatura que reporta de una a tres semanas después de la exposición al fármaco en la mayoría de casos^{1,5}. La evidencia circunstancial sugiere que el SSJ y la NET están asociados con una alteración en la capacidad para detoxificar metabolitos reactivos intermediarios de fármacos. En el caso de la fenitoína, esta es metabolizada primariamente al compuesto inactivo hidroxifenitoína 5-(4'-hidroxifenil)-5-fenilhidantoína (p-HPPH). Hasta el 90% de la fenitoína es metabolizada a p-HPPH y posteriormente glucuronizada y excretada en la orina. Se piensa que la formación de p-HPPH procede a través de un intermediario reactivo arenóxido, y la "hipótesis del arenóxido" ha sido el mecanismo prevalente citado por la mayoría de autores que reportan casos de reacciones de hipersensibilidad a la fenitoína, SSJ/NET, hepatotoxicidad y otras formas de toxicidad idiosincrática⁸. Así mismo, se ha demostrado que fenitoína y p-HPPH forman aductos con una variedad de enzimas endógenas, iniciando así la respuesta inmune a un complejo antigénico formado por la reacción de dichos metabolitos, o el fármaco como tal, con ciertos tejidos del huésped. La susceptibilidad genética también puede jugar un papel como se evidencia por el aumento en la incidencia de HLA-B12 en individuos afectados por NET¹.

Las células T citotóxicas que expresan el receptor *skin-homing*, asociado con linfocitos, son observadas

tempranamente en el desarrollo de las lesiones cutáneas. Estas son probablemente células T citotóxicas susceptibles al metabolito, al fármaco o a otros elementos mediadores liberados en el proceso. Citoquinas importantes tales como interleucina 6, factor de necrosis tumoral alfa, interferón gamma, interleucina 18 y ligando Fas (FasL) están presentes también en la epidermis lesionada o en el fluido de las ampollas de pacientes con NET; sus acciones podrían explicar algunos de los síntomas constitucionales de la NET así como la discrepancia frecuentemente observada entre la magnitud del daño epidérmico y la escasez de infiltrado inflamatorio. De igual forma, el intervalo típico entre el inicio de la terapia con un medicamento y el SSJ/NET es entre una y tres semanas, sugiriendo la existencia de un período de sensibilización y proporcionando un mayor apoyo al papel del sistema inmunitario en la patogénesis del cuadro. Este período (memoria) se reduce o disminuye considerablemente en pacientes que han sido re-expuestos a un fármaco que previamente ha generado SSJ o NET.

Recientemente, se ha dilucidado que el daño tisular descrito desde el punto de vista histopatológico como necrosis epidérmica es debido a apoptosis masiva de los queratinocitos. Lo anterior es claramente un sello de los estadios tempranos del SSJ y la NET, y es el primer signo morfológico claro de daño tisular en esta enfermedad¹. Avances recientes en la comprensión del control molecular de la apoptosis, han proporcionado un mayor entendimiento sobre un posible mecanismo desencadenante del proceso en forma masiva de queratinocitos que caracteriza a la NET y probablemente también al SSJ. Ciertas citoquinas de la familia del TNF, uniéndose a sus receptores de superficie celular específicos o receptores de muerte, tienen la posibilidad de inducir apoptosis¹.

Actualmente, ha sido demostrado que la apoptosis de queratinocitos de las lesiones en piel de pacientes con NET, está asociada con una expresión considerablemente incrementada de FasL unido a sus membranas, junto con niveles conservados de expresión de Fas¹. Según este modelo, en piel normal, los bajos niveles de FasL son expresados por los queratinocitos y están localizados intracelularmente. En la piel lesionada del NET, altos niveles de FasL son expresados por las células y localizados en su superficie. Como resultado, es posible que ocurran interacciones de superficie celular entre el Fas del queratinocito y el FasL de células adyacentes¹. Tras el

contacto con el Fas, el FasL induce multimerización de este y señalización rápida de la muerte celular por apoptosis. En la medida en que el Fas y el FasL son coexpresados en un gran número de queratinocitos en piel lesionada, la apoptosis puede ser abundante, resultando en la destrucción de áreas grandes de epidermis. Este concepto reciente en la patogénesis de la NET proporciona nuevas vías potenciales para intervención terapéutica¹.

Con respecto a la clínica, se ha realizado una aproximación pronóstica para pacientes con SSJ/NET conocida como la escala SCORTEN, la cual también se emplea en pacientes quemados (ver Tabla 2). Esta escala toma en cuenta parámetros demográficos como la edad, clínicos como la presencia de malignidad, el valor de frecuencia cardíaca, el área de superficie corporal comprometida y paraclínicos como el valor de nitrógeno ureico en sangre, el bicarbonato sérico y la glicemia. La puntuación obtenida permite establecer un estimado de la mortalidad en porcentaje (ver Tabla 3). Para el presente caso fue del 3,2%, al obtenerse un puntaje de 1 relacionado con edad > 40 años.

Tabla 2. Escala SCORTEN²⁹.

Factor de riesgo	0	1
Edad	< 40 años	> 40 años
Malignidad	no	sí
FC	<120	>120
BUN (mg/dL)	<27	>27
Area de superficie corporal comprometida	<10%	>10%
Bicarbonato sérico (mEq/L)	>20	<20
Glucosa (mg/dL)	<250	>250

Tabla 3. Tasa de mortalidad predicha por el puntaje de la escala SCORTEN²⁹.

N° de factores de riesgo	Mortalidad
0-1	3,2%
2	12,1%
3	35,3%
4	58,3%
5 o más	>90%

El diagnóstico diferencial debe incluir la dermatosis por IgA, el pénfigo paraneoplásico, el pénfigo vulgar y el síndrome de la piel escaldada por estafilococos⁶. El tiempo de presentación clínica que se ha descrito desde el inicio del medicamento hasta las manifestaciones dermatológicas es de 14 días, en la paciente fue de 13 días. Los hallazgos clínicos más frecuentemente descritos son la estomatitis que se presenta en el 100% y la conjuntivitis en el 90% de los pacientes,^{6,9} ambas manifestaciones las presentó el caso^{6,9}.

En la población oriental, se ha documentado que el genotipo HLA-B*1502 puede comportarse como un factor de riesgo para el desarrollo de SSJ/NET, particularmente para fenitoína y otros antiepilépticos aromáticos, lo cual resalta el papel del sistema inmunitario en la fisiopatología de este síndrome¹⁰⁻¹². De hecho, la *Food and Drug Administration* circuló en el 2008 una alerta relacionada con esta precaución dirigida a los potenciales prescriptores de fenitoína y fosfenitoína¹³.

En la paciente no fue realizado el estudio de algunos biomarcadores farmacogenómicos como el CYP2C9 y el HLA-B, considerando que el primero se ha visto particularmente asociado con RAM de tipo A o dependientes de la concentración plasmática del fármaco y no tanto con RAM de tipo B o idiosincráticas como el SSJ¹⁴. Por otra parte, el alelo HLA-B*1502 ha sido validado como un biomarcador altamente predictivo de SSJ/NET en población oriental¹⁰⁻¹², pero aún no ha sido estudiado suficientemente en población hispana como para ser considerado un biomarcador válido en este caso.

Los pacientes con SSJ deben ser manejados en unidades de cuidado crítico con experiencia en el manejo de pacientes quemados¹⁵. Un estudio multicéntrico realizado en los Estados Unidos, que incluyó 15 centros especializados en quemaduras, mostró que la tasa de supervivencia es superior en pacientes que fueron trasladados a la unidad de cuidados intensivos dentro de los siete días siguientes al inicio del cuadro, en comparación con los pacientes trasladados siete días después del inicio del mismo (29,8% vs 51,4%, $p < 0,05$)¹⁶.

Es obligatorio suspender el medicamento sospechoso lo más pronto posible, pues se ha demostrado que el retiro rápido del mismo mejora el pronóstico¹⁵. Por fortuna, en este caso la fenitoína fue rápidamente suspendida tras las sospecha de una RAM grave secundaria a este medicamento,

lo cual probablemente influyó en la recuperación que presentó el paciente. Un elemento crítico en el manejo de estos pacientes es el adecuado suministro de líquidos y la corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas para la prevención de la injuria renal por hipoperfusión que puede llevar a falla renal prerrenal¹⁴. La diuresis debe mantenerse en 50-80 ml/hora^{6, 15}.

De todas maneras, en la actualidad no existe un tratamiento específico para la enfermedad y continúa siendo controversial el empleo de muchas intervenciones, aunque algunas de ellas parecen prometedoras. Estudios clínicos evidenciaron que la mortalidad disminuye con el uso de inmunoglobulinas a dosis altas en pacientes con SSJ¹⁸⁻²¹. Los esteroides sistémicos, la talidomida, la plasmaféresis y los antagonistas del TNF α no han demostrado beneficio en ensayos clínicos controlados en comparación

con el manejo de soporte^{19,22-4}. La ciclosporina y la ciclofosfamida podrían estar asociadas con un tiempo de reepitelización más corto en pacientes con SSJ, pero se necesitan estudios con mayor número de pacientes para que se pueda recomendar universalmente^{25,26}. Nuevas terapias para mejorar la reepitelización, factores estimulantes de colonias de granulocitos y el uso de fototerapia con láser se están investigando en la actualidad²⁷.

Finalmente, considerando que el caso correspondía a una RAM, se realizó la aplicación del algoritmo de Naranjo²⁸ (ver tabla 4). Lo anterior constituye una de las herramientas más empleadas en Farmacovigilancia para el análisis de causalidad individual entre la administración de un medicamento sospechoso y la generación de una reacción adversa. El puntaje obtenido fue de cinco, lo que equivale a un nivel de causalidad de probable.

Tabla 4. Aplicación del Algoritmo de Naranjo²⁸ al caso clínico de la Paciente

Pregunta	Sí	No	No se sabe
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	+1		
El acontecimiento adverso ¿apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	+2		
La reacción adversa ¿mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	+1		
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?			0
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?		+2	
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?		0	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?			0
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?			0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	+1		
Puntuación total	+7		

Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes: la RAM es: segura: > 9; probable: 5-8; posible: 1-4; improbable: 0.

CONCLUSIONES

Un pilar fundamental del acto médico es tener un diagnóstico claro y certero en los pacientes antes de iniciar cualquier tipo de terapia, sin encasillarlos

prematuramente en un diagnóstico específico (y muchas veces no confirmado), lo cual lleva a exponer a los pacientes a riesgos innecesarios derivados de un manejo inapropiado. Por otra parte, casos como este ilustran la importancia de realizar un análisis

juicioso de la relación beneficio – riesgo para el uso de fenitoína y otros medicamentos que se han asociado con SSJ/NET, y a futuro considerar el uso de posibles biomarcadores que sean altamente predictivos de esta complicación. Así mismo, es importante realizar una adecuada selección de la terapia dentro del arsenal terapéutico de la epilepsia, poniendo siempre en consideración criterios de eficacia, seguridad, conveniencia, y costo, para llegar a una escogencia óptima de la medicación.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a Fabián Herrera por la fotografía presentada en este artículo y al Dr. Heber Siachoque por la revisión de los aspectos inmunológicos del Síndrome de Stevens Johnson presentados en este reporte de caso.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens Johnson syndrome: our current understanding. *Allergol Int.* 2006;55:9-16.
2. Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Lancet.* 1999;353:2190-4.
3. Chan HL. Toxic epidermal necrolysis in Singapore, 1989 through 1993: incidence and antecedent drug exposure. *Arch Dermatol.* 1995;131:1212-3.
4. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson Syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993;129:92-6.
5. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunan A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol.* 2008;128:35-44.
6. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:39.
7. Dunn MJG, Breen D P, Davenport RJ, Gray AJ. Early management of adults with an uncomplicated first generalised seizure. *Emerg Med J* 2005;22:237-242.
8. McDonagh EM, Whirl-Carrillo M, Garten Y, Altman RB, Klein TE. From pharmacogenomic knowledge acquisition to clinical applications: the PharmGKB as a clinical pharmacogenomic biomarker resource. *Biomarkers in Medicine.* 2011;5:795-806.
9. Léauté-Labrèze C, Lamireaub T, Chawki D, Maleville J, Taïeba A. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child.* 2000; 83:347-52.
10. Hung SI, Chung WH, Liu ZS, Chen CH, Hsih MS, Hui RC, et al. Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese. *Pharmacogenomics.* 2010;11:349-56.
11. Lochareonkul C, Loplumert J, Limotai C, Korkij W, Desudchit T, Tongkobpetch S, et al. Carbamazepine and phenytoin induced Stevens-Johnson syndrome is associated with HLA-B*1502 allele in Thai population. *Epilepsia.* 2008;49:2087-91.
12. Man CB, Kwan P, Baum L, Yu E, Lau KM, Cheng AS, et al. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia.* 2007;48:1015-8.
13. U.S Food and Drug Administration [en línea]. Silver Spring; noviembre 24 2008 [actualizado junio 19 2009; accedido febrero 7 2011]. Phenytoin (marketed as Dilantin, Phenytek and generics) and Fosphenytoin Sodium (marketed as Cerebyx and generics). Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm094919.htm>.
14. U.S Food and Drug Administration [en línea]. Silver Spring; noviembre 24 2008 [actualizado septiembre 16 2010; accedido febrero 7 2011]. Phenytoin (marketed as Dilantin, Phenytek and generics) and Fosphenytoin Sodium (marketed as Cerebyx and generics) - Healthcare Professional Sheet text version. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124788.htm>.
15. Calderón-Ospina CA, Urbina-Bonilla A. La Farmacovigilancia en los últimos 10 años: actualización de conceptos y clasificaciones. Logros y retos para el futuro en Colombia. *MÉD. UIS.* 2011;24:47-63.
16. Ferrándiz-Pulido C, García-Fernández D, Domínguez-Sampedro P, García-Patos V. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of the experience with paediatric patients in a university hospital. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;25:1153-9.
17. McGee T, Munster A. Toxic epidermal necrolysis syndrome: mortality rate reduced with early referral to regional burn center. *Plast Reconstr Surg.* 1998;102:1018-22.
18. García-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol.* 2000;136:323-7.
19. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science.* 1998;282:490-3.
20. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:33-40
21. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol.* 2003;139:33-6.
22. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, Duguet C, Boudeau S, Vaillant L, et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet.* 1998;352:1586-9.
23. Namazi MR. Increased mortality in toxic epidermal necrolysis with thalidomide: corroborating or exonerating the pathogenetic role of TNF-alpha? *Br J Dermatol.* 2006;155:842-3.
24. Lissia M, Figus A, Rubino C. Intravenous immunoglobulins and plasmapheresis combined treatment in patients with severe toxic epidermal necrolysis: preliminary report. *Br J Plast Surg.* 2005;58:504-10.
25. Meiss F, Helmbold P, Meykadeh N, Gaber G, Marsch W, Fischer M. Overlap of acute generalized exanthematous pustulosis and toxic epidermal necrolysis: response to antitumour necrosis factor-alpha antibody infliximab: report of three cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2007;21:717-9.
26. Trautmann A, Klein CE, Kämpgen E, Bröcker EB. Severe bullous drug reactions treated successfully with cyclophosphamide. *Br J Dermatol.* 1998;139:1127-8.
27. Arévalo JM, Lorente JA, González-Herrada C, Jiménez-Reyes J. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J Trauma.* 2000;48:473-8.
28. Simões A, de Freitas PM, Bello-Silva MS, Tunér J, de Paula Eduardo C. Laser phototherapy for Stevens-Johnson syndrome: a case report. *Photomed Laser Surg.* 2011;29:67-9.
29. Bates D, Leape L. Adverse drug reactions. En: Carruthers SG, Hoffman BB, Melmon KL, Nierenberg DW. Melmon and Morelli's Clinical Pharmacology. 4th ed. New York: McGraw-Hill;2000. p. 1223-56.
30. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000;115:149-53.