



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**“MANIFESTACIONES OCULARES CRÓNICAS DEL SÍNDROME DE  
STEVENS-JOHNSON Y SU RESPUESTA AL TRATAMIENTO  
INMUNOMODULADOR EN NIÑOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRÍA”**

TESIS  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
**ESPECIALISTA EN  
ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA PEDIÁTRICA**

PRESENTA:

**DR. MIGUEL ANGEL CABRERA VAZQUEZ**

TUTORES:

**DR. MARCO ANTONIO YAMAZAKI NAKASHIMADA**



CIUDAD DE MÉXICO A 01 JULIO DE 2019



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

MANIFESTACIONES OCULARES CRÓNICAS DEL SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON Y SU RESPUESTA AL TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR EN NIÑOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.



DR. JOSE NICOLAS REYNES MANZUR  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA



DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



DR. JOSE GUADALUPE HUERTA LÓPEZ  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA  
PEDIÁTRICA



DR. MARCO ANTONIO YAMAZAKI NAKASHIMADA  
TUTOR DE TESIS

## TABLA DE CONTENIDO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	4
TÍTULO.....	5
MARCO TEÓRICO .....	5
DEFINICIÓN DEL SSJ .....	5
EPIDEMIOLOGÍA DEL SSJ.....	5
ETIOLOGÍA DEL SSJ.....	6
FISIOPATÓGENIA DEL SSJ.....	7
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	8
TRATAMIENTO MÉDICO.....	11
AFECCIÓN OCULAR EN EL SSJ Y SU TRATAMIENTO .....	13
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	18
HIPÓTESIS.....	18
OBJETIVOS.....	18
GENERALES.....	18
ESPECÍFICOS.....	18
PLAN DE LA INVESTIGACIÓN.....	19
TIPO DE ESTUDIO.....	19
POBLACIÓN , TAMAÑO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	19
POBLACIÓN INCLUIDA.....	19
SELECCIÓN DE LA MUESTRA.....	19
MATERIALES Y MÉTODOS.....	19
RESULTADOS .....	20
DISCUSIÓN.....	24
CONCLUSIONES.....	30
REFERENCIAS.....	31
ANEXOS.....	34

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>ADN</b>	<b>ACIDO DESOXIRIBONUCLEICO</b>
<b>ARN</b>	<b>ACIDO RIBONUCLEICO</b>
<b>CsA</b>	<b>CICLOSPORINA A</b>
<b>Fc</b>	<b>FRACCIÓN CRISTALIZABLE</b>
<b>HLA</b>	<b>ANTÍGENO DE HISTOCOMPATIBILIDAD</b>
<b>IGIV</b>	<b>INMUNOGLOBULINA HUMANA INTRAVENOSA</b>
<b>INP</b>	<b>INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA</b>
<b>LTB4</b>	<b>LEUCOTRIENO B4</b>
<b>LTC</b>	<b>LINFOCITOS T CITOTÓXICOS</b>
<b>MMP</b>	<b>METALOPROTEINASAS</b>
<b>MPO</b>	<b>MIELOPEROXISADA</b>
<b>MMF</b>	<b>MICOFENOLATO DE MOFETIL</b>
<b>MTX</b>	<b>METOTREXATO</b>
<b>NK</b>	<b>CELULAS NATURAL KILLER</b>
<b>NET</b>	<b>NECROLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA</b>
<b>SSJ</b>	<b>SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON</b>
<b>s-FASL</b>	<b>MOLECULAS SOLUBLES FAS LIGANDO</b>
<b>THF</b>	<b>TETRAHIDROFOLATO REDUCTASA</b>
<b>VIH</b>	<b>VIRUS DE INMUNODEFICIENCIA HUMANA</b>

**TITULO:** MANIFESTACIONES OCULARES CRÓNICAS DEL SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON Y SU RESPUESTA AL TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR EN NIÑOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.

**TIPO DE ESTUDIO** OBSERVACIONAL, DESCRIPTIVO Y TRANSVERSAL

### **MARCO TEÓRICO**

#### **A. DEFINICIÓN DEL SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON**

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrolisis epidérmica tóxica (NET) son dos entidades que describen un síndrome mucocutáneo agudo caracterizado por conjuntivitis, estomatitis severa, necrosis extensa en mucosas y maculas purpúreas en piel que potencialmente constituyen una amenaza para la vida; ambas forman parte de un mismo espectro clínico, cuyas manifestaciones iniciales son inespecíficas. La característica principal para diferenciar el SSJ y NET es la extensión y gravedad de las lesiones en piel. El SSJ corresponde a una afección menor al 10% de la superficie corporal y la NET a una extensión es mayor al 30%; el rango de afección cutánea del 10- 30% es llamado sobreposición de SSJ-NET. La extensión del compromiso cutáneo es uno de los factores pronósticos más importantes.<sup>1</sup>

La aparición del SSJ y NET es consecuencia de una apoptosis generalizada de queratinocitos, que produce el desprendimiento de extensas áreas de piel. Esta condición se asocia a alteraciones metabólicas, falla multiorgánica, tromboembolismo pulmonar, hemorragia gastrointestinal y sepsis; con una mortalidad global de aproximadamente 30%.<sup>2</sup>

#### **B. EPIDEMIOLOGÍA DEL SINDROME DE SSJ.**

El SSJ tiene una incidencia anual de 1,2 a 6 casos por 1 millón y la NET de 0,4 a 1,2 casos por 1 millón; la segunda predomina en mujeres con una relación de 1,5:1. Se estima que 20% de los casos se trata de niños y adolescentes. La mortalidad depende principalmente del área de superficie corporal comprometida y de la edad de los pacientes y se calcula que es del 5% para el SSJ y del 25 a 50% para la NET.<sup>3</sup>

### **C. ETIOLOGÍA DEL SINDROME DE SSJ.**

En niños entre el 77-99 % de los casos de SSJ se ha encontrado relacionado con exposición a medicamentos<sup>4</sup>; El tiempo en que se puede iniciar la reacción en niños es variable sobre todo en aquellos pacientes con tratamiento anticonvulsivo. El cuadro clínico de SSJ se presenta en un tercio de los casos entre las semanas 1 a 8 de tratamiento farmacológico. Entre los medicamentos que más comúnmente se encuentran reportados está el alopurinol, seguido de trimetoprim-sulfametoxazol y sulfonamidas en general; de los antibióticos están las aminopenicilinas, cefalosporinas, quinolonas. Entre los anticonvulsivos y otros fármacos de uso en pacientes neurológicos los más relacionados con reacciones adversas son: carbamacepina, fenilhidantoínas, fenobarbital, ácido valproico y más recientemente, lamotrigina, nevirapina y sertralina. De los antiinflamatorios no esteroideos se encuentran los oxicanes, aspirina, ibuprofenos, naproxeno y más recientemente el acetaminofén<sup>5, 6</sup>

Entre los agentes infecciosos implicados en la patogenia del SSJ puede ser desencadenado por infecciones tales como *Mycoplasma pneumoniae*, virus (Coxsackie, Influenza, Epstein-Barr, Virus de inmunodeficiencia humana, herpes simples), bacterias (estreptococo hemolítico, grupo A), micobacterias, difteria y rickettsias.<sup>7, 8</sup>

Por otro lado cada vez es más frecuente el reporte de pacientes adultos con infección por VIH que desarrollan SSJ, registrándose al menos 1 caso/año en población portadora. Existen otros casos asociado a lupus eritematoso y con anemia aplásica postrasplantados.<sup>9, 10, 11</sup>

Algunas vacunas (anti varicela, anti sarampión y rubeola, antihepatitis B) también están relacionadas en la patogenia de SSJ; de igual manera algunas neoplasias (carcinomas, linfomas) pueden conducir a esta enfermedad.<sup>8</sup> Finalmente el SSJ es idiopático en menos del 5% de los casos.<sup>12</sup>

#### D. FISIOPATÓGENIA DEL SÍNDROME DE SSJ.

En el caso del SSJ y la NET el mecanismo causal es de tipo inmune adaptativo por una respuesta de hipersensibilidad retardada tipo IV según la clasificación de Gell y Coombs.<sup>13</sup>

El aspecto genético juega un papel fundamental en la fisiopatología del SSJ. La evidencia indica que los pacientes con SSJ y NET expresan el HLA-B12; recientemente se ha descrito una predisposición genética en la población china al alopurinol con el HLA-B en el alelo 5801 y a la carbamacepina con el HLA-B1502. Otro estudio ha demostrado que la presencia del HLADQB1 0601 se asocia a complicaciones oculares en los pacientes con SSJ.<sup>14</sup>

El mecanismo inmunológico causal del SSJ y la NET es una respuesta celular retardada que conlleva a la apoptosis de los queratinocitos. Se han propuesto dos teorías como mecanismo de acción. La primera consiste en la vía de señalización FAS-FASL (Fas ligando), que produce la activación de la caspasa 8, lo que induce la apoptosis de los queratinocitos. Otras citocinas y sustancias implicadas en esta patogenia son el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF alfa), el interferón gamma, la interleucina 8 y el óxido nítrico, que están presentes en las lesiones epidérmicas y algunas tienen la capacidad de unirse a receptores que inducirán apoptosis.<sup>6, 15,16</sup>

La segunda teoría de mayor aceptación sostiene que la apoptosis celular es causada por linfocitos T citotóxicos (LTC) y células *natural killer* (NK) (CD56) de forma posterior a su activación por el fármaco.<sup>17</sup> La activación celular de linfocitos T CD8 y NK es posterior a la unión del fármaco con el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC I) y al receptor de célula T.<sup>18</sup>

Otra teoría es que el medicamento se convierte en inmunogénico tras su unión con un péptido estimulando al sistema inmune. La apoptosis de queratinocitos es causada por una proteína citolítica de 15 kDa llamada granulosina que se encuentra en los gránulos de los linfocitos T CD8 y NK junto con la perforina y la granzima B. Estas moléculas se encuentran elevadas en las ampollas de la NET, pero no son capaces de causar por si



solamente la lesión de esta enfermedad.<sup>19</sup> La granulosina es secretada por exocitosis junto con una perforina, la cual le permite entrar en el queratinocito y causar la muerte celular mediante un daño a la membrana celular y la alteración del potencial transmembrana mitocondrial.<sup>20</sup>

Aunado a lo anterior, la infiltración de LTC en la piel de los pacientes y la incontenible apoptosis de queratinocitos conduce a la expresión de proteínas citotóxicas que pueden amplificar la extensión de la apoptosis de los queratinocitos a través de moléculas solubles SFas-L y granulysin que son las finalmente responsables de la expansión de la apoptosis de queratinocitos.<sup>21</sup>

#### **E. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SSJ.**

El SSJ es un proceso inflamatorio agudo, con periodo prodrómico de 1-14 días, acompañado de fiebre, malestar general con lesiones dérmicas de gravedad variable caracterizado por exantema maculopapular rojizo que algunas veces adopta lesiones atípicas consideradas como en tiro al blanco, puede involucrar mucosa oral y evolucionar con lesiones periorificiales que sangran; también hay lesiones coalescentes con eritema generalizado, flictenas y bulas con techo necrótico, zonas de denudación epidérmicas alternando con áreas de eritema. Suele presentar conjuntivitis purulenta; en casos más graves como NET se afectan narinas, faringe, esófago y tracto respiratorio; habrá otros signos en caso de afección renal, hepática o hematológica. Todos los signos y síntomas expresados se ha tratado de considerarlos distinguiendo tres fases.<sup>21</sup>

**Primera fase** (fase aguda): Comprende signos y síntomas inespecíficos, entre éstos, fiebre, congestión ocular con prurito, malestar a la deglución, después se agregan lesiones cutáneas tempranas en cara y tronco, palma de las manos, eritema y erosión de mucosa bucal y genital, además de edema palpebral, conjuntivitis con secreción y pseudomembranas; esto ocurre en 90% de los pacientes; en algunos de los casos durante esta fase pueden aparecer manifestaciones respiratorias y gastrointestinales.<sup>21</sup>

**Segunda fase.** Se presentan largas áreas de desprendimiento epidérmico; en caso de no observarse desprendimiento, se debe hacer una exploración más detallada de la piel y puede ejercerse presión mecánica tangencial en diversas áreas de eritema; con esto se obtiene el signo de *Nikolsky*, y es positivo si la presión mecánica induce a desprendimiento epidérmico, aunque este signo no es específico para SSJ/NET. La extensión de las lesiones en piel es el mejor factor pronóstico en esta fase, observándose además la presencia de ampollas, zonas de erosión, necrosis. La ampolla es el resultado de la necrosis de los queratinocitos epidérmicos que ocasiona la separación subepidérmica; aparecen múltiples en el transcurso de horas. Las áreas denudadas de la epidermis muestran una dermis eritematosa brillante con apariencia de estar sangrando. El tiempo promedio de evolución de la progresión de los síntomas iniciales hasta la pérdida epidérmica es de 6-9 días.<sup>21</sup>

**Tercera fase:** Esta fase incluye las secuelas; es más frecuente encontrar secuelas en pacientes que fueron catalogados con NET y los signos son de híper o hipopigmentación de la piel, atrofia en uñas, ojos secos, simbléfaron, entropión, lagofthalmia, úlcera corneal, queratoconjuntivitis, disminución de la agudeza visual, secuelas de lesiones en mucosas orales.<sup>22</sup>

En esta fase es donde se desarrollan las lesiones oculares crónicas del SSJ. Es muy poco probable que la inmunopatogénia subyacente de las complicaciones oculares crónicas en el SSJ sea simplemente una extensión de la fase aguda de la enfermedad. Las etiologías subyacentes del SSJ ocular crónico son complejas y probablemente sean de origen multifactorial. Kawasaki et al. examinó las córneas afectadas de cinco pacientes con SSJ ocular crónico encontrando elevados niveles de IFN-gamma e infiltraciones de linfocitos CD4 + y Linfocitos T CD8 + así como macrófagos incluso en ausencia de conjuntivitis clínicamente evidente. También se ha propuesto que el sistema inmune innato juega un papel

importante desarrollo de lesiones oculares crónicas. Arafat et al. mostró niveles elevados de metaloproteinasas (MMP-8 y MMP- 9) así como mieloperoxidasa (MPO) en lágrimas de pacientes con complicaciones oculares crónicas por SSJ. El exceso de estas MMP podría aumentar el desprendimiento del epitelio corneal e interferir con su función de barrera. Existe también una variedad de cicatrización ocular penfigoide que se caracteriza por la presencia de autoanticuerpos y deposición lineal de inmunoglobulinas (IgG, IgA), fibrinógeno y complemento. Estos autoanticuerpos activan la cascada de complemento que ocasiona a su vez infiltración de células plasmáticas, neutrófilos, macrófagos, leucocitos, y mastocitos en el estroma conjuntival.<sup>39</sup>

Aunque el manejo de las complicaciones de los párpados en SSJ es a menudo difícil debido a la recurrencia de la triquiasis y entropión, poco se sabe sobre los cambios histológicos en el párpado durante la fase crónica de SSJ. Watanabe et. al. examinaron muestras de párpados en 7 pacientes con SSJ ocular crónico que se sometieron a cirugía correctiva para distiquiasis; el examen histopatológico mostró foliculitis difusa grave en 1 caso, foliculitis moderada en 3 casos y foliculitis leve en 4 casos. Los autores sugieren que la foliculitis se puede encontrar en algunos casos de SSJ crónico "silencioso" y que puede aparecer en pacientes clínicamente inactivos y contribuir a la recurrencia de entropión y triquiasis.<sup>41</sup>

En cuanto a otras manifestaciones extraoculares relacionadas con SSJ crónico algunos pacientes han manifestado insuficiencia exocrina pluriglandular y disfunción pancreática.<sup>22</sup> La bronquiolitis obliterante también es una rara pero severa complicación pulmonar asociada con SSJ; puede desarrollarse durante la fase aguda o convaleciente de SSJ y se puede presentarse insidiosamente con solo disnea leve. Bakirtas et al. reportan 2 pacientes pediátricos con SSJ que desarrollaron complicaciones broncopulmonares (bronquiolitis obliterante y neumonía respectivamente) diagnosticados clínicamente y radiológicamente mediante tomografía pulmonar

de alta resolución; ambos pacientes ameritaron hospitalización , apoyo con oxígeno suplementario y aerosolterapia de rescate .Los autores sugieren que a todos los pacientes con SSJ debe dársele seguimiento por la posibilidad de desarrollar complicaciones broncopulmonares incluso después de que se recuperan.<sup>40</sup>

## **F. TRATAMIENTO MÉDICO DEL SSJ.**

En la mayoría de las series de pacientes pediátricos que han recibido tratamiento se han registrado fundamentalmente cuatro modalidades: tratamiento de soporte, tratamiento cutáneo con o sin debridación quirúrgica, inmunoglobulina intravenosa y esteroides sistémicos.<sup>23</sup>

**Tratamiento cutáneo:** El cuidado de la piel es muy importante y aun es controversial la debridación; sin embargo algunos autores, especialmente de centros de atención de quemados recomiendan debridar cuando existen áreas extensas de la piel afectadas; se elimina el tejido necrótico y se aplican gasas vaselinadas, hidrogeles, xenoinjertos de origen porcino, crioaloinjertos cutáneos o productos análogos al colágeno. Para tratar las lesiones oculares se ha recomendado aplicar esteroides tópicos y cubrir la superficie ocular con membranas amnióticas; esto puede ayudar a evitar perforaciones corneales.<sup>23</sup>

**Tratamiento de sostén:** Este incluye tratamiento en unidad de cuidados intensivos, accesos venosos, soluciones intravenosas, correcciones de electrolitos, niveles de fósforo para mantener un correcto estado de hidratación, mantener glucemia y función muscular; alimentación por vía bucal si las condiciones lo permiten, o uso de sondas nasogástricas, alimentación parenteral, aerosoles, aspiraciones de vías aéreas, intubación endotraqueal, antimicrobianos, antiácidos, algunos fármacos como oxandrolona, que disminuye el catabolismo y pérdidas de nitrógeno, y también se recomienda ornitina cetoglutarato con el objeto de reducir el tiempo de cicatrización, transfusiones según necesidad, sedación, cuidados de la piel, cuidados oculares.<sup>23</sup>

**Inmunoglobulina intravenosa (IGIV):** Se utilizó por primera vez en 1998 en 10 pacientes con NET que fueron tratados exitosamente con 0.75 mg/kg/día durante cuatro días consecutivos.<sup>24</sup> LA IGIV se obtiene del suero de múltiples donadores correspondiendo a inmunoglobulina G. Sus efectos inmunológicos son pleiotrópicos; en el SSJ y la NET se utiliza bajo la hipótesis de la interrupción de la interacción del ligando Fas con su receptor para impedir la apoptosis de los queratinocitos. Se ha comprobado en algunos estudios su buena tolerancia y bajo potencial toxico<sup>25</sup>. La dosis de inmunoglobulina que ha demostrado una disminución de la mortalidad al evitar el deterioro de la enfermedad es mayor de 2 g/kg como dosis total administrada en 2-4 días.<sup>26,27</sup> La combinación de corticosteroides con IGIV consigue un mejor efecto terapéutico que la administración de corticosteroides solos<sup>28</sup>

**Esteroides:** Suprime fuertemente la liberación de citoquinas como el TNF- $\alpha$  e inhibe la apoptosis mediada por linfocitos T activados, interferón  $\gamma$  y FasL.<sup>29</sup> Varios autores han demostrado que el uso de esteroides puede ser efectivo durante la fase eritrodérmica inicial, usándolos por pocos días y a dosis altas, 1,5 mg/kg diarios de dexametasona por vía intravenosa durante tres días, o 160 a 240 mg diarios de metilprednisolona para disminuir el proceso inflamatorio.<sup>30</sup>

**Tratamientos diversos:** No obstante que ninguno es específico, recientemente se han incluido diversos procedimientos terapéuticos cuya experiencia es muy limitada, especialmente en pacientes pediátricos. Entre los procedimientos terapéuticos más utilizados están la ciclosporina A en dosis de 3 mg/kg/día por 10 días. La ciclofosfamida ha mostrado resultados favorables administrada a 100-300 mg/día.<sup>31,32</sup> La plasmaféresis se ha utilizado en pacientes que no han presentado mejoría con el tratamiento de soporte y el esteroideo, ofreciendo resultados favorables en poco tiempo.<sup>33,34,35</sup> Existe poca evidencia del uso de anti-TNF como tratamiento en el SSJ y la NET; se consideran una terapia emergente basada en el

bloqueo selectivo del TNF- $\alpha$ , que juega un papel fundamental en la patogénesis los antagonistas del TNF-a como el infliximab en dosis única de 5 mg/kg.<sup>36</sup>

## **G. AFECCIÓN OCULAR EN SSJ Y SU TRATAMIENTO.**

Hasta un 69-81 % de los pacientes con SSJ presentan daño ocular, siendo producido por una apoptosis y necrosis de las capas epidérmicas así como una intensa reacción inflamatoria que involucra sobre todo a conjuntiva, córnea y párpados.<sup>37</sup>

**Etapa aguda:** La afectación ocular aguda en el SSJ puede variar en sus etapas agudas desde la hiperemia conjuntival hasta casi el total desprendimiento de la superficie ocular incluyendo el tarso, la conjuntiva y los márgenes de los párpados. La xerosis de la superficie ocular resulta de inflamación y destrucción de las glándulas lubricantes de la superficie ocular que aunado a la mala posición del párpado secundaria a cicatrización conjuntival tarsal conducen a la queratopatía por exposición crónica y recurrente triquiasis en su etapa crónica. El daño de la glándula de meibomio en la etapa aguda lleva a deficiencia de lágrimas lipídicas y aumento de la evaporación de la película lagrimal. Todos estos cambios contribuyen a la disfunción de la célula madre limbal y por ende a defectos epiteliales corneales persistentes, neovascularización corneal, cicatrización de la córnea, ulceración y perforación corneal y por ultimo a la queratinización completa de la superficie ocular.<sup>38</sup>

El manejo agudo de las lesiones oculares incluyen en primer lugar la eliminación de las membranas con enjuagues salinos, lubricación agresiva con ungüento, vendaje oclusivo y el uso de parches esclerales dependiendo del grado de exposición. La sola hiperemia conjuntival debe tratarse agresivamente con esteroides tópicos, lubricación y antibióticos tópicos profilácticos. El uso de la membrana amniótica debe considerarse en la etapa aguda sobre todo en los casos donde se incluyen pseudomembranas y defectos en la conjuntiva tarsal. La membrana

amniótica es la capa más interna de las membranas fetales, compuesta por una capa epitelial avascular sobre una membrana basal. Se ha demostrado que el uso de membrana amniótica promueve la epitelización ya que produce factores de crecimiento de fibroblastos y factor de transformación de crecimiento, que estimulan la epitelización y modulan la proliferación y diferenciación de los fibroblastos estromales. Reduce la inflamación debido a que promueve la disminución de la expresión de citocinas proinflamatorias como IL-1, IL-2, IL-8 sirve de sostén al epitelio corneal y nicho de células madre.<sup>38,39</sup> En cuanto al tratamiento sistémico en la etapa aguda del SSJ ocular el uso de corticosteroides tópicos se cree que es beneficioso. Por otra parte altas dosis de corticosteroides administrados en bolos dentro de los primeros 4 días de la aparición de la enfermedad ha demostrado que limita la aparición de complicaciones oculares tardías.<sup>38</sup>

**Etapa crónica:** Aunque el mecanismo de la afección ocular en la etapa aguda es la apoptosis de los queratinocitos mediada por células; En la etapa crónica de la enfermedad se combinan respuestas inmunológicas y lesiones mecánicas a la superficie ocular por lo tanto el enfoque terapéutico también es diferente.<sup>38</sup>

Alrededor del 30-50% de pacientes que sobreviven a un cuadro de SSJ o NET desarrollan alguna forma de la enfermedad ocular crónica; por lo que se recomienda que todos los pacientes egresados de un hospital con un diagnóstico de SSJ o NET, independientemente del grado de afección ocular deben tener seguimiento con un oftalmólogo. La afectación ocular grave puede conducir en su etapa crónica final a la ceguera corneal; las pseudomembranas conjuntivales y los defectos epiteliales en los párpados conducen directamente a la formación del simbléfaron el cual es una lesión crónica que dificulta la adecuada distribución de lágrimas e impide el reflejo de parpadeo así como la movilidad ocular.<sup>38</sup> Finalmente la ceguera es la secuela más temida y más significativa del SSJ presentándose en un 20 a 79% de los pacientes con afección ocular crónica; Por lo que el inicio del

tratamiento para la prevención y / o mitigación de la enfermedad ocular crónica y ceguera corneal es un factor clave.<sup>38</sup>

El uso temprano de lentes o parches esclerales con el apropiado tratamiento del ojo seco puede disminuir o prevenir desarrollo de la disfunción de la célula madre limbal y la queratopatía. Los defectos epiteliales corneales que no responden al tratamiento conservador pueden llegar a requerir blefaroplastia.<sup>38</sup>

En cuanto al tratamiento sistémico en las formas crónicas de SSJ ocular se ha empleado el uso de esteroides sistémicos y agentes ahorradores de esteroides incluyendo ciclosporina, azatioprina, ciclofosfamida, metotrexato, micofenolato, dapsona, e infliximab con resultados variables. La inmunosupresión sistémica debe considerarse en casos de recurrencia o persistencia de la inflamación o la etapa perioperatoria para controlar la inflamación después de la cirugía ocular.<sup>38</sup>

La presencia de inflamación ocular superficial y fibrosis conjuntival progresiva en ausencia de factores agravantes exógenos sugieren un posible papel para la terapia inmunomoduladora sistémica en las formas crónicas del SSJ ocular. Estudios han utilizado un corte arbitrario de 12 meses para definir la cronicidad y aunque las manifestaciones cutáneas generalmente sanan sin secuelas, complicaciones severas de la superficie ocular puede persistir mucho después de que la condición sistémica ha disminuido.<sup>39</sup>

**Terapia Inmunomoduladora:** La primera mención de esta terapia utilizada en el tratamiento de complicaciones oculares crónicas de SSJ y NET fue en 1988. Foster et al. informó la eliminación exitosa de vasculitis y complejos inmunes circulantes en pacientes con inflamación conjuntival recurrente. La inmunomodulación sistémica puede prevenir la recurrencia cíclica de inflamación y detener la progresión de secuelas oculares



permanentes. Dentro de los principales fármacos con este efecto tenemos a los siguientes:

**Azatioprina:** Interrumpe la producción de desoxirribonucleico ácido (ADN) y ácido ribonucleico (ARN). Su forma activa, 6-mercaptopurina, se convierte en análogo de nucleósido de purina, 6-thionosine-5-phosphate que se incorpora a los ácidos nucleotídicos dando como resultado una codificación falsa. En consecuencia este fármaco está indicado para suprimir la proliferación de linfocitos y reclutamiento, maduración de monocitos y células NK. La azatioprina se ha utilizado con éxito para tratar manifestaciones sistémicas de SSJ y NET que van desde enfermedad cutánea a bronquiolitis obliterante.<sup>39</sup>

**El metotrexato (MTX):** Es el más conocido de los fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad de uso común en el tratamiento de la inflamación ocular. Es un análogo de folato que competitivamente inhibe la dihidrofolato reductas, lo que resulta en disminución de los niveles de tetrahidrofolato (THF). THF es requerido para la biosíntesis de timidilato y nucleótidos de purina. Es antiproliferativo e inmunosupresor. Se cree que los efectos son múltiples: inhibición de la producción de novo de linfocitos, supresión de neutrófilos mediada por adenosina, facilitación de la apoptosis de los linfocitos T, disminución de la activación de macrófagos, inhibición de la síntesis de leucotrieno B4 (LTB4), un importante modulador de neutrófilos, células mononucleares y células endoteliales. LTB4 también juega un papel importante en la facilitación de producción de citoquinas, que incluyen TNF- $\alpha$ , IFN-gamma, IL-4, IL-6, IL-13, y factor estimulante de colonias de granulocito.<sup>39</sup>

**Micofenolato de mofetil (MMF):** Su metabolito activo ácido micofenólico bloquea reversiblemente la acción del monofosfato de inosina deshidrogenasa (IMPDH), lo que resulta en la supresión de síntesis de nucleótidos de guanina. Inhibe tanto la proliferación de linfocitos T como de linfocitos B, inhibe la quimiotaxis de células T y leucocitos así como la

adhesión a las células endoteliales. MMF es considerado un inmunosupresor superior en comparación con azatioprina, dado su mecanismo de acción más directo y menor número de interacciones con otros medicamentos.<sup>39</sup>

**Ciclosporina (CSA):** Es un polipéptido aislado del hongo *Tolipocladium inflatum*. Esta molécula lipófila bloquea la transcripción de IL-2 y la adquisición de receptores de IL-2, y por lo tanto específicamente bloquea la proliferación de linfocitos T. Estudios han demostrado que la ciclosporina también tiene un efecto inhibitor sobre el metabolismo de TNF- $\alpha$  y la apoptosis mediada por Fas-Fas ligando. Varias series de casos han alcanzado conclusiones similares de que CSA es seguro y eficaz en el tratamiento de SSJ y NET.<sup>39</sup>

**Tacrolimus:** Es también un inhibidor de la calcineurina, es 10-100 veces más potente que ciclosporina, sin embargo tiene una biodisponibilidad pobre y una mayor incidencia de neurotoxicidad y diabetes en comparación con la ciclosporina. Se une a la inmunofilina, FKBP12 que suprime la producción de ARNm, de IL-2, así como del receptor Fas y FasL.<sup>39</sup>

**Ciclofosfamida:** Es un agente alquilante que se dirige contra la proliferación de linfocitos T y B formando enlaces covalentes con 7-nitroguanina dando como resultado la formación de enlaces cruzados de bases de ADN con la eventual muerte celular. Se cree que los agentes alquilantes son más potente que los antimetabolitos en la supresión de la inflamación. Se ha informado que la ciclofosfamida facilita reepitelización rápida en la fase aguda de SSJ y NET.<sup>39</sup>

**IGIV:** Posee mecanismos antiinflamatorios. Su efecto esta mediado por disminución de los niveles de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), aumento de los niveles de citoquinas antiinflamatorias (IL-1Ra, bloqueando el receptor de Fc), inhibición de la vía del complemento y supresión de moléculas de adhesión. IGIV regula a la baja

la apoptosis de los queratinocitos mediados por Fas-Fas ligando, lo que convierte a este fármaco en una opción atractiva en el tratamiento de SSJ y NET aguda. El inicio de la IGIV durante la fase aguda no parece disminuir la gravedad de las complicaciones oculares tardías.<sup>39</sup>

**Esteroides sistémicos:** Aunque pueden usarse en fase aguda de la enfermedad, no se considera como opción en el tratamiento a largo plazo de cualquier enfermedad crónica ocular debido a sus conocidos efectos secundarios. Estas incluyen diabetes mellitus, hipertensión, osteopenia, y necrosis aséptica del fémur. El uso de esteroides sistémicos, especialmente en la fase aguda es controvertido con algunos estudios que informan aumento de las tasas de morbilidad y mortalidad. Además el uso de monoterapia con esteroides puede ser inferior en comparación con la terapia inmunomoduladora sistémica en el tratamiento del SSJ ocular crónico.<sup>39</sup>

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Cuáles son las manifestaciones oculares crónicas del síndrome de SSJ y cómo responden al tratamiento inmunomodulador en los pacientes del INP?

## **HIPÓTESIS.**

Las manifestaciones oculares crónicas del síndrome de SSJ tienen buena respuesta al tratamiento inmunomodulador en los pacientes del INP

## **OBJETIVOS**

### **A. General.**

Describir las manifestaciones oculares crónicas del SSJ y su respuesta al tratamiento inmunomodulador en pacientes del INP.

### **B. Específicos.**

-Conocer el género y el grupo etario más afectado por SSJ ocular crónico en nuestra población.

-Describir cuál es el tratamiento inmunomodulador más frecuentemente empleado en nuestros pacientes con SSJ ocular crónico.

-Clasificar a los pacientes con SSJ crónico de acuerdo a la respuesta clínica que presentaron con el tratamiento inmunomodulador recibido.

## **PLAN DE LA INVESTIGACIÓN**

### **A. TIPO DE ESTUDIO.**

La presente investigación es de tipo observacional, descriptivo y transversal. Se realizó mediante la revisión de los expedientes clínicos impresos y electrónicos de los pacientes pediátricos que fueron atendidos y/o hospitalizados con diagnóstico de SSJ ocular crónico durante el periodo comprendido entre 01 de Enero de 2010 al 31 de Diciembre de 2017 en el INP.

### **B. POBLACIÓN, TAMAÑO Y SELECCIÓN DE LA MUESTRA**

#### **Población incluida.**

Todos los pacientes en edad pediátrica atendidos y/o hospitalizados en el INP con diagnóstico de SSJ ocular crónico durante el periodo comprendido entre 01 de Enero de 2010 al 31 de Diciembre de 2017.

#### **Selección de la muestra.**

Se realizó un muestreo por censo ya que se revisaron la totalidad de expedientes clínicos impresos y/o electrónicos de los pacientes en edad pediátrica atendidos y/o hospitalizados en el INP entre 01 de Enero de 2010 al 31 de Diciembre de 2017 con el diagnóstico de SSJ ocular crónico.

## **MATERIALES Y MÉTODOS.**

El estudio se realizó con los expedientes clínicos de los pacientes pediátricos con diagnóstico de SSJ ocular crónico que fueron atendidos y/o hospitalizados en el INP en el periodo comprendido del estudio; Para ello se contó con la participación de:

- a. Un Médico pediatra en curso de especialización y residencia en Inmunología y Alergia Pediátrica
- b. Médico adscrito especialista en Oftalmología
- c. Médico adscrito especialista en Inmunología

- d. Computadora personal.
- e. Impresora personal.
- f. Cuaderno de notas.

Se elaboró una hoja de recolección de datos que incluyó las variables a estudiar (anexo A), posteriormente se realizó un registro o censo de los pacientes pediátricos con diagnóstico de SSJ ocular crónico que fueron atendidos en el INP durante el periodo de estudio establecido con ayuda de la base de datos del archivo clínico del hospital.

Una vez hecho el registro de los pacientes se procedió a buscar el expediente clínico de cada uno de ellos y se recabaron los datos solicitados en la hoja de recolección. Terminada la recolección de datos se procedió a realizar una hoja de cálculo de Excel con la información obtenida, realizando así la digitalización de los mismos.

Una vez culminado este proceso se realizó el análisis estadístico, empleando los programas Microsoft Excel 98 y Graph Pad Prism, con los cuales se realizó el cálculo de tasas y la obtención de gráficas. Las variables categóricas se reportaron como valores absolutos y porcentajes.

## **RESULTADOS.**

Se revisaron 19 expedientes clínicos de pacientes pediátricos con diagnóstico de SSJ ocular los cuales fueron atendidos en el INP en el periodo de estudio establecido. 7 expedientes fueron excluidos por no tener afección ocular crónica y 2 expedientes fueron eliminados por no contar con los datos completos. Obteniendo en total 10 expedientes clínicos de pacientes con SSJ ocular crónico los cuales fueron incluidos en este estudio.

### **Género de los pacientes.**

En cuanto al total de los pacientes el 60% (n=6) correspondieron al género masculino y el 40% (n=4) al femenino, resultando una relación hombre/mujer 1.5 a 1 (Tabla 1)

**Tabla 1. Género de los pacientes con SSJ ocular crónico.**

<b>Masculino</b>	<b>6</b>	<b>60 %</b>
<b>Femenino</b>	<b>4</b>	<b>40 %</b>
<b>n= 10</b>		<b>100 %</b>

**Edad de los pacientes.**

Respecto a la edad de los pacientes la edad mínima fue de 2 años y la máxima fue de 17 años, se encontró una edad media de 9.2 años y una moda de 8 años (Tabla 2).

**Tabla 2. Edad de los pacientes con SSJ ocular crónico.**

<b>Paciente</b>	<b>Edad (años)</b>
<b>1</b>	<b>17</b>
<b>2</b>	<b>3</b>
<b>3</b>	<b>13</b>
<b>4</b>	<b>16</b>
<b>5</b>	<b>2</b>
<b>6</b>	<b>9</b>
<b>7,8,9,y 10</b>	<b>8</b>

**Lesiones oculares en pacientes con SSJ ocular crónico.**

Las lesiones oculares encontradas en los pacientes con SSJ ocular crónico fueron en orden de frecuencia simblefarón (n=8), úlcera, opacidad corneal y distriquiiasis en igual número (n=4), neovascularización corneal así como conjuntiva queratinizada en igual número de 3 pacientes. La perforación corneal se presentó en 1 paciente (Tabla 3). Las lesiones que más frecuentemente coexistieron fueron el simblefarón con la distriquiiasis y la opacidad corneal.

**Tabla 3. Lesiones oculares en pacientes con SSJ ocular crónico**

<b>Simblefarón bilateral</b>	<b>8</b>
<b>Triquiiasis/distriquiiasis</b>	<b>4</b>
<b>Úlcera corneal</b>	<b>4</b>
<b>Perforación corneal</b>	<b>1</b>
<b>Opacidad corneal</b>	<b>4</b>
<b>Neovascularización corneal</b>	<b>3</b>
<b>Conjuntiva queratinizada</b>	<b>3</b>
<b>n = 10</b>	

**Tratamiento inmunomodulador empleado en los pacientes con SSJ ocular crónico.**

En cuanto al tratamiento inmunomodulador empleado en los pacientes estudiados se encontró que el metotrexato se empleó a una dosis convencional de 0.3 a 0.5 mg/kg/semana en el 60 % de ellos (n=6). La ciclosporina a dosis convencionales de 3-6 mg/kg/día en el 40 % (n=4). El micofenolato a dosis de 30 a 50 mg/kg/día en el 30 % de ellos (n=3). En un mismo paciente se emplearon anticuerpos monoclonales; tocilizumab (6 mg/kg/dosis) e infliximab (3 mg/kg/dosis) en 3 ocasiones ambos fármacos ya que presentó durante su evolución refractariedad a tratamiento farmacológico con múltiples recaídas y persistencia de sintomatología ocular. El uso de la gammaglobulina humana intravenosa a una dosis de 1 a 2 gr/kg se empleó en el 50 % de los pacientes (n=5) en etapas de recaídas y por el mismo motivo en 4 pacientes se emplearon bolos de metilprednisolona a 30mg/kg/dosis (tabla 4). También la prednisona a una dosis de 0.3-1 mg/kg/día se usó en el 80% de los pacientes(n=8) como mantenimiento.

**Tabla 4. Tratamiento inmunomodulador empleado en los pacientes con SSJ ocular crónico.**

<b>Fármaco</b>	<b>Dosis empleada</b>	<b>No pacientes en los que se empleo</b>
<b>Prednisona</b>	<b>0.3-1 mgkgdia</b>	<b>8</b>
<b>Metotrexato</b>	<b>0.3-0.5 mgkgsem</b>	<b>6</b>
<b>IGIV al 10 %</b>	<b>1-2 gr/do</b>	<b>5</b>
<b>Micofenolato</b>	<b>30-50 mgkgdia</b>	<b>3</b>
<b>Bolos de Metilprednisolona</b>	<b>30 mgkgdo</b>	<b>4</b>
<b>Ciclosporina oral</b>	<b>3-7 mgkgdia</b>	<b>4</b>
<b>Tocilizumab</b>	<b>6 mgkgdo</b>	<b>1</b>
<b>Infliximab</b>	<b>3 mgkgdo</b>	<b>1</b>
		<b>n = 10</b>

**Respuesta al tratamiento inmunomodulador en pacientes con SSJ ocular crónico.**

La respuesta al tratamiento inmunomodulador fue clasificada clínicamente por la persistencia y la magnitud de las lesiones oculares así como la frecuencia de las recaídas a pesar del tratamiento recibido; hubo buena respuesta solo en 30 % de los pacientes (n= 3), respuesta parcial en el 50 % de ellos (n=5) y finalmente mala respuesta en el 20 % de ellos (n=2), estos últimos presentaron gran número de recaídas llegando uno de ellos a presentar hospitalizaciones recurrentes por lesiones como simblefarón ,ulcera y perforación corneal a pesar de tratamiento con ciclosporina y micofenolato a las dosis más altas más administraciones subsecuentes de infliximab y tocilizumab. (Tabla 5)



**Tabla 5. Respuesta al tratamiento inmunomodulador en pacientes con SSJ ocular crónico.**

<b>Buena respuesta</b>	<b>3</b>	<b>30 %</b>
<b>Respuesta parcial</b>	<b>5</b>	<b>50 %</b>
<b>Mala respuesta</b>	<b>2</b>	<b>20 %</b>
<b>n = 10</b>		<b>100 %</b>

## **DISCUSIÓN**

### **Género, factores de riesgo y Etiología del SSJ.**

French LE. et. al. en su estudio *"Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: Our current understanding. Allergology International"* reporta que el SSJ predomina en mujeres con una relación de 1,5:1. En nuestro estudio el 60% correspondieron al género masculino y el 40% al femenino, resultando una relación hombre/mujer 1.5 a 1. No siendo el género hasta ahora un factor de riesgo reconocido para el desarrollo de SSJ y sus manifestaciones oculares.

Estudios recientes han encontrado en diferentes razas marcadores genéticos fuertemente relacionados con hipersensibilidad a fármacos para desarrollar SSJ; así lo expresa la asociación de antígenos HLA-B 1502 y carbamacepina en población china. Se consideran factores de riesgo para el desarrollo del SSJ y sus manifestaciones oculares el presentar acetilación lenta, la inmunosupresión, los tumores cerebrales tratados simultáneamente con fenitoína y radioterapia, la enfermedad injerto contra huésped o la infección con el virus de inmunodeficiencia humana; Los individuos con VIH tienen un riesgo de desarrollar estas toxicodermias 1.000 veces mayor en comparación con la población general.

De Rojas et. al en su estudio *The natural history of Stevens Johnson syndrome: patterns of chronic ocular disease and the role of systemic immunosuppressive therapy. The British Journal of Ophthalmology, 2007* . realizado en un centro oftalmológico este estudio de tipo retrospectivo con

30 pacientes con SSJ ocular crónico encontró que las drogas fueron el factor desencadenante más común (18 casos), con antibióticos implicado en siete casos. Se identificó una etiología infecciosa en nueve casos y el agente precipitante era desconocido en cuatro de estos casos. En dos pacientes, ambos tenían un historial de ingesta previa de medicamentos e infección. La inmunización fue el agente precipitante en un caso.

En nuestro estudio 40 % de los pacientes tenían como factor de riesgo la epilepsia y el uso de anticonvulsivantes tipo lamotrigina y oxcarbacepina, 30 % habían sido tratados con antibióticos (penicilina y sulfas) previo a su cuadro de SSJ; esto coincide con lo reportado a lo descrito por la literatura mundial con respecto a la etiología del SSJ.

### **Edad de los pacientes**

Chow et al. en su estudio publicado en 2017 "*Comparison of the acute ocular manifestations of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Chinese eyes: a 15-year retrospective study*" cuyo objetivo fue comparar manifestaciones oculares entre SJJ y NET en un grupo de 32 pacientes que estuvieron en una unidad de quemados en un hospital de China durante un periodo de 15 años, encontró que el promedio de edad fue 44.8 años  $\pm$  26.7 años. French LE. et. al estima que 20% de los casos reportados en series mundiales se trata de niños y adolescentes. En nuestro estudio realizado en el INP un hospital pediátrico de tercer nivel y centro de referencia a nivel nacional respecto a la edad de los pacientes con SJJ con afección ocular crónica el promedio fue de 9.2 años con una moda de 8 años, la edad mínima encontrada fue de 2 años y la máxima de 17 años. En Mexico desafortunadamente carecemos de estadísticas demográficas de este tipo de patologías lo que dificulta su comparación.

### **Lesiones oculares en pacientes con SSJ crónico**

La Inflamación persistente de la superficie ocular puede resultar en una multitud de secuelas como la queratoconjuntivitis, queratinización superficial, neovascularización corneal, triquiasis / districhiasis, entropion / ectropion, lagofthalmos, fibrosis subconjuntival extensa, y / o formación de simbléfaron

Sotozono et al. Informó que la lesión ocular más común en pacientes con SSJ crónico fueron la pérdida y disfunción de la glándula de meibomio lo que conlleva a resequedad ocular seguida de complicaciones corneales (*neovascularización y opacificación*). (Sotozono C, Ang LPK, Koizumi N, et al. *New grading system for the evaluation of chronic ocular manifestations in patients with Stevens Johnson syndrome Ophthalmology 2007;114:1294-1302*)

Las lesiones oculares encontradas en nuestros pacientes con SSJ ocular severo fue el simblefarón en 8 de 10 pacientes seguido de la opacidad y úlcera corneal en 4 de ellos. En 3 pacientes se encontraron lesiones de tipo triquiasis/distriquiasis y en igual número la neovascularización corneal. Estas lesiones oculares se correlacionan con peor pronóstico visual a largo plazo. Estamos de acuerdo con otros autores en que la morbilidad ocular generalmente se debe a los resultados de cicatrización conjuntival con secuelas crónicas que ocurren en grado variable en la mayoría de los pacientes.

### **Tratamiento inmunomodulador de los pacientes con SSJ ocular crónico y respuesta al tratamiento.**

De Rojas et. al en su estudio *The natural history of Stevens Johnson syndrome: patterns of chronic ocular disease and the role of systemic immunosuppressive therapy. The British Journal of Ophthalmology, 2007* . realizado en un centro oftalmológico ; de tipo retrospectivo de 1975 a 2004 con 30 pacientes adultos con SSJ ocular crónico donde se estudiaron además de los patrones de presentación del SSJ ocular, la respuesta al tratamiento ; este autor describe en su estudio que de los 30 pacientes solo en 10 de ellos se logró controlar con éxito la inflamación ocular con la terapia inmunosupresora sobre todo en las variedades penfigoide, asociado a escleritis y con inflamación de recidivante. La terapia inmunosupresora fue llevada a cabo con esteroides (14 pacientes), dapsona (4 pacientes), sulfapiridina(1 paciente) ,azatioprina (5 pacientes), micofenolato (5

pacientes), adalimumab (1 paciente), ciclosporina (5 pacientes), infliximab (2 pacientes) y ciclofosfamida (1 paciente). En un paciente de este estudio la inmunosupresión sistémica no fue tolerada y fue suspendida por lo que el control de la inflamación se logró con corticosteroides tópicos. Además del control de la inflamación ocular, la terapia inmunosupresora fue necesaria en otros 3 pacientes para prevenir el rechazo al injerto corneal y como tratamiento complementario del defecto epitelial persistente después de la queratectomía superficial. Estos autores concluyen que el manejo de la etapa crónica de SSJ es uno de los problemas más desafiantes para el oftalmólogo; en que la inflamación residual refleja en gran medida la inflamación endógena ocular y que en aquellos casos de pacientes con recurrencia o inflamación persistente el uso de inmunosupresión sistémica con corticosteroides y /agentes ahorradores de esteroides debe ser considerado. Es importante destacar que nuestro estudio es el primero en edad pediátrica.

En cuanto al uso de los esteroides sistémicos existen reportes donde se describe su controvertido empleo en SSJ crónico por el riesgo con el que se asocia con aumento de infecciones, enfermedad ácido-péptica, mas días de hospitalización y mayor mortalidad. (*Schulz JT, Sheridan RL, Ryan CM, MacKool B, Tompkins RG. A 10-year experience with toxic epidermal necrolysis. J Burn Care Rehabil*). Varios autores han demostrado que el uso de esteroides puede ser efectivo durante la fase eritrodérmica inicial del SSJ, usándolos por pocos días y a dosis altas a 160 a 240 mg diarios de metilprednisolona, para disminuir el proceso inflamatorio (*Tripathi A, Ditto AM, Grammer LC, Greenberger PA, Mc- Grath KG, Zeiss CR, et al. Corticosteroid therapy in an additional 13 cases of Stevens-Johnson syndrome: A total series of 67 cases. Allergy Asthma Proc.*).

*Araki Y et. al* En su estudio “*Successful treatment of Stevens-Johnson syndrome with steroid pulse therapy at disease onset. Am J Ophthalmol,2009.* demostró que usando pulsos de esteroide al inicio de la

enfermedad puede ser beneficioso en la prevención de complicaciones oculares.

En cuanto a la IGIV Prins *et al.* evaluaron los efectos de la IGIV a dosis altas en 48 pacientes con necrólisis epidérmica tóxica y encontraron que su administración temprana segura, bien tolerada y efectiva mejoran la supervivencia; Recomiendan usarla en una dosis total de 3 g/kg en tres días consecutivos (1 g/kg diario) (Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, *et al.* *Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: Multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases*). Aihara *et al.* demostró que la combinación de IGGIV con corticosteroides, producen un efecto beneficioso en la reducción de el puntaje de severidad de la enfermedad, así como la mejora en lesiones oftálmicas (Aihara M, Kano Y, Fujita H, Kambara T, Matsukura S, Katayama I, Azukizawa H, Miyachi Y, Endo Y, Asada H, *et al.* *Efficacy of additional i.v. immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. J Dermatol.* 2015).

En nuestro estudio en cuanto al tratamiento inmunomodulador empleado, la prednisona a una dosis de hasta 1 mg/kg día fue el fármaco de más empleo en 8 pacientes; sin llegar a documentarse ningún efecto adverso importante en estos. Dentro de los fármacos modificadores de la enfermedad el metotrexato fue empleado a una dosis convencional de 0.3 a 0.5 mg/kg semana en 6 de ellos. El micofenolato se empleó en 3 pacientes a dosis convencional de 30 a 50 mg/kg día, la ciclosporina en 4 pacientes. La IGIV al 10 % a dosis de 1 a 2 gr/kg se empleó en 5 pacientes sobre todo en etapas de recaídas o agudización de los síntomas con buena respuesta en 4 de los 5 casos; por la persistencia y la refractariedad del SSJ ocular se emplearon en 4 de nuestros pacientes bolos de metilprednisolona a 30 mg/kg día con buena respuesta y sin ningún efecto adverso; y solo en un mismo paciente se empleó tocilizumab a 6 mg/kg día e infliximab a 3 mg/kg día ambos en 3 ocasiones ya que este paciente presentó mala respuesta ocular al

tratamiento con múltiples recaídas llegando incluso a la perforación corneal y ceguera. En 2 pacientes a lo largo de su seguimiento hubo necesidad de cambiar el metotrexato a micofenolato por desarrollar elevación de las enzimas hepáticas. Todos toleraron adecuadamente la terapia con esteroide sistémico con pocos efectos adversos y ningún paciente de nuestro estudio desarrollo anafilaxia secundaria a algún fármaco.

Como parte del tratamiento tópico la mayoría de los pacientes recibieron tratamiento convencional con terapia local, que consistió en lágrimas artificiales, esteroides tópicos y antibióticos tópicos.

Aun con el tratamiento inmunomodulador empleado en los 10 pacientes con SSJ ocular crónico, la respuesta fue buena solo en 3 pacientes, la respuesta parcial al tratamiento se obtuvo en 5 de ellos y se obtuvo mala respuesta en 2 pacientes. Consideramos que la falta de respuesta o la respuesta parcial al tratamiento inmunomodulador quizás se deba en parte a la etapa tardía en que los pacientes llegan al instituto algunos ya con secuelas graves y con inflamación ocular persistente, aun así consideramos que el tratamiento inmunomodulador debe ser instaurado de forma inmediata incluso sin evidencia clínica de inflamación ocular ya que como se ha explicado el curso de la aparición de lesiones oculares que ocasionan morbilidad es variable en cada paciente con SSJ ocular crónico<sup>38</sup>

## **CONCLUSIONES:**

El SSJ ocular es una enfermedad agresiva de gran afectación en la calidad de vida de los pacientes y sobre todo en la fase crónica requiere un manejo interdisciplinario y oportuno.

En nuestro instituto el género más afectado por SSJ ocular crónico es el masculino, con una edad de promedio de 9 años.

La manifestación ocular crónica más común en nuestros pacientes con SSJ es el simblefarón seguida de la distriquiasis y la neovascularización corneal; secuelas que repercuten en la funcionalidad visual llegando incluso a ocasionar ceguera en algunos de ellos.

En nuestra experiencia el SSJ ocular crónico no es una complicación infrecuente por lo que el oftalmólogo debe estar atento e identificar esta entidad de manera que el paciente reciba un tratamiento inmunomodulador oportuno.

Si bien, la respuesta al tratamiento inmunomodulador ofrecido a nuestros pacientes en general es parcial consideramos que el tratamiento de forma sistémica del SSJ ocular crónico con gammaglobulina humana, inmunosupresores y fármacos modificadores de la enfermedad así como su seguimiento es indispensable en estos pacientes.

Es necesario definir el tratamiento óptimo de esta complicación con distintas estrategias terapéuticas y estudios multicéntricos.

## **REFERENCIAS:**

1. Batsuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Rojeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993;129:92-6.
2. GHISLAIN PD, ROUJEAU JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J* 2002; 8: 5.
3. French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: Our current understanding. *Allergology International* 2006;55:9-16.
4. Del Pozzo-Magana BR, Lazo-Langer A, Carleton B, Castro-Pastrana LI, Rieder MJ. A systematic review of the treatment of drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2011;18(1):e121-33
5. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuropSCAR-study. *J Invest Dermatol.* 2008;128(1):35-44.
6. Chung WH, Hung SI. Genetic markers and danger signals in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Allergology International.* 2010;59(4):325-32.
7. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reaction to drugs. *N Engl J Med.* 1994;331(19):1272-85.
8. Ball R, Ball LK, Wise RP, Braun MM, Beeler JA, Salive ME. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis after vaccination: reports to the vaccine events reporting system. *Pediatr Infect Dis J.* 2001;219-23.
9. Mandelcorn R, Shear NH. Lupus-associated toxic epidermal necrolysis: a novel manifestation of lupus. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(4):525-9.
10. Zakrewski JL, Lentini G, Such U, et al. Toxic epidermal necrolysis differential diagnosis of an epidermolitic dermatopathy in an hematopoietic stem cell transplant recipient. *Bone Marrow Transplant.* 2002;30(5): 331-11.
11. Rotunda A, Hirsh RJ, Scheinfeld N, Weinberg JM. Severe cutaneous reaction associated with the use of human immunodeficiency virus medications. *Acta Derm Venereol.* 2003;83(1):19.
12. Forman R, Koren G, Shear NH. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years' experience. *Drug Saf.* 2002;25(3)
13. Ardern-Jones MR, Friedmann PS. Skin manifestations of drug allergy. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(5):672-83.
14. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(11):4134-9.
15. Choi HJ, Ku JK, Kim MY, et al. Possible role of Fas/Fas ligand-mediated apoptosis in the pathogenesis of fixed drug eruption. *Br J Dermatol.* 2006;154(3):419-25.



16. Viard-Leveugle I, Gaide O, Jankovic D, et al. TNF-alpha and IFN-gamma are potential inducers of Fas-mediated keratinocyte apoptosis through activation of inducible nitric oxide synthase in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2013;133(2):489-98.
17. Henkart PA. Lymphocyte-mediated cytotoxicity: two pathways and multiple effector molecules. *Immunity.* 1994;1(5):343-6.
18. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med.* 2003;139(8):683-93.
19. Nassif A, Moslehi H, Le Gouvello S, et al. Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2004;123(5):850-5.
20. Chung WH, Hung SI, Yang JY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med.* 2008;14(12):1343-50.
21. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orph J Rare Dis.* 2010;5:39. doi:10.1186/1750-1172-5-39.
22. Saban J, Pais JR, Rodríguez JL, Boixeda D. Sjögren-like pluriglandular exocrine insufficiency after drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Postgrad Med J.* 1991;67(784):195-7.
23. Norberto Sotelo-Cruz, Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en los niños *Gaceta Médica de México.* 2012;148:265-75
24. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science.* 1998;282(5388):490-3.
25. Gelfand EW. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N Engl J Med.* 2012;367(21):2015-25.
26. 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(1):33-6.
27. Chen J, Wang B, Zeng Y, Xu H. High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Chinese patient
28. Yang Y, Xu J, Li F, Zhu X. Combination therapy of intravenous immunoglobulin and corticosteroid in the treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: a retrospective comparative study in China. *Int J Dermatol.* 2009;48(10):1122-8.
29. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol.* 2007;87(2):144-8.
30. Araki Y, Sotozono C, Inatomi T, et al. Successful treatment of Stevens-Johnson syndrome with steroid pulse therapy at disease onset. *Am J Ophthalmol.* 2009;147(6):1004-11, 1011.e1.
31. Roujeau JC. Treatment of severe drug eruptions. *J Dermatol.* 1999;26(11):718-22.

- 32.Heng MC, Allen SG. Efficacy of cyclophosphamide in toxic epidermal necrolysis. Clinical and pathophysiologic aspects. *J Am Acad Dermatol.* 1991;25(5 Pt 1):778-86.
- 33.Sakellariou G, Koukoudis P, Karpouzas J, et al. Plasma exchange (PE) treatment in drug-induced toxic epidermal necrolysis (TEN). *Int J Artif Organs.* 1991;14(10):634-8.
- 34.Yamada H, Takamori K. Status of plasmapheresis for the treatment of toxic epidermal necrolysis in Japan. *Ther Apher Dial.* 2008;12(5):355-9.
- 35.Szczeklik W, Nowak I, Seczynska B, Segal A, Krolikowski W, Musial J. Beneficial therapeutic effect of plasmapheresis after unsuccessful treatment with corticosteroids in two patients with severe toxic epidermal necrolysis. *Ther Apher Dial.* 2010;14(3):354-7.
- 36.Worsnop F, Wee J, Natkunarajah J, Moosa Y, Marsden R. Reaction to biological drugs: infliximab for the treatment of toxic epidermal necrolysis subsequently triggering erosive lichen planus. *Clin Exp Dermatol.* 2012;37(8):879-81.
- 37.Gregory DG. The ophthalmologic management of acute Stevens-Johnson syndrome. *Ocul Surf.* 2008;6:87---95.
38. Saeed, H. N., & Chodosh, J. (2016). Ocular manifestations of Stevens – Johnson syndrome and their management, 27(6).
- 39.Chang, V. S., Chodosh, J., & Papaliadis, G. N. (2016). Chronic ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: The role of systemic immunomodulatory therapy. *Seminars in Ophthalmology*, 31(1–2), 178–187.
40. Bakirtas, A., Harmanci, K., Toyran, M., Razi, C. H., & Turktas, I. (2007). Bronchiolitis obliterans: A rare chronic pulmonary complication associated with Stevens-Johnson syndrome. *Pediatric Dermatology*, 24(4), 22–25.
- 41.Watanabe, A., Sotozono, C., Ueta, M., Shinomiya, K., Kinoshita, S., Kakizaki, H., & Selva, D. (2014). Folliculitis in clinically “quiet” chronic stevens-johnson syndrome. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*
42. De Rojas MVDJ, Saw VP. The natural history of Stevens-Johnson syndrome: Patterns of chronic ocular disease and the role systemic immunosuppressive therapy. *Br J Ophthalmol.*2007;91:1048---53.

**ANEXO A. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS “MANIFESTACIONES OCULARES CRÓNICAS DEL SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON Y SU RESPUESTA AL TRATAMIENTO INMUNOMODULADOR EN NIÑOS DEL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”**

<u>NOMBRE</u>	<u>EXPEDIENTE</u>	<u>GENERO</u>	<u>EDAD</u>	<u>DIAGNOSTICO</u>	<u>MANIFESTACIONES OCULARES</u>	<u>TRATAMIENTO MEDICO</u>
		(F/M)	(AÑOS)	(SSJ/NET)	1. CONJUNTIVITIS/HEMORRAGIA CONJUNTIVAL 2. MEMBRANA CONJUNTIVAL O PSEUDOMEMBRANA 3. MEIBOMIANITIS 4. SIMBLEFARON  5. ENTROPION/TRIQUIASIS DISTRIQUIASIS 6. OJO SECO SEVERO 7. DEFECTO CORNEAL PERSISTENTE 8. QUERATINIZACION  9. DISFUNCION GLANDULA MEIBONIO 10. ATROFIA DFUSA 11. OCLUSION PUNTUAL 12. OPACIFICACIÓN CORNEAL/VASCULARIZACION/ ULCERACIÓN 13. QUERATINIZACION	

