doi: https://doi.org/10.36015/cbios.v23.n2.2024.910 **CASO CLÍNICO**

IMPLEMENTACIÓN DE PLASMAFÉRESIS EN EL MANEJO EN EL PACIENTE CON SÍNDROME DE STEVENS JOHNSON Y ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA: REPORTE DE CASO CLÍNICO

IMPLEMENTATION OF PLASMAPHERESIS IN THE MANAGEMENT OF PATIENTS WITH STEVENS- JOHNSON SYNDROME AND CHRONIC KIDNEY DISEASE: A CASE REPORT.

Mayra Daniela Delgado Cruz [a], Douglas José Alvarez Sagubay [b], Lucero Lisbeth Suarez Carpio [c], Andrés Eduardo Rendón Zamora [d], Sebastián Alejandro Marcillo Moran [e]

a) Especialista en Medicina Interna. Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo
danidel31@hotmail.com
https://orcid.org/0000-0002-5472-0914

b) Especialista en Medicina Interna. Hospital de Especialidades Teodoro Maldonado Carbo
galeno1980@hotmail.com
https://orcid.org/0000-0003-3392-769X

c) Postgrado de Medicina Interna. Universidad de Especialidades Espíritu Santo.
https://orcid.org/0000-0003-0295-4169

d) Médico Residente. Hospital Teodoro Maldonado Carbo
https://orcid.org/0009-0007-2849-1883.

e) Estudiante. Facultad de Ciencias Médicas. Carrera de Medicina. Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.
https://orcid.org/0009-0002-5104-9819

RESUMEN

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son reacciones cutáneas adversas graves, poco frecuentes y potencialmente mortales. Se diferencian por la extensión de la superficie corporal afectada: SSJ (<10%), NET (>30%) y la superposición SSJ/NET (10-30%). La principal causa es la hipersensibilidad farmacológica (54%), incluyendo antituberculosos, AINEs, anticonvulsivantes, sulfonamidas, betalactámicos, alopurinol y nevirapina. La morbimortalidad asociada alcanza el 20%.

Presentamos el caso de una paciente femenina de 82 años con antecedente de consumo de paracetamol que debutó con SSJ. Ante la falta de respuesta al tratamiento convencional con corticoides y limitaciones en el uso de inmunoglobulinas, se consideró la plasmaféresis como terapia adyuvante.

Se implementó un esquema de 5 sesiones de plasmaféresis, intercaladas con su tratamiento dialítico. La paciente presentó una mejoría clínica significativa, con reducción de la extensión de las lesiones, mejoría de las mucosas y estabilidad hemodinámica. El SSJ/NET representa un desafío diagnóstico y terapéutico, especialmente en pacientes geriátricos con comorbilidades. Si bien los corticoides son el tratamiento de primera línea, la respuesta puede ser variable. En casos refractarios, la plasmaféresis emerge como una opción prometedora, aunque con evidencia limitada.

Este caso destaca la importancia de considerar terapias alternativas en pacientes con SSJ/NET que no responden al tratamiento convencional. Si bien se requieren más estudios para establecer el papel de la plasmaféresis, este caso sugiere un beneficio potencial en pacientes seleccionados

Palabras claves: Síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, paracetamol, plasmaféresis, paciente geriátrico.

SUMMARY

Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are severe, rare, and potentially life-threatening adverse cutaneous reactions. They are differentiated by the extent of affected body surface area: SJS (<10%), TEN (>30%), and SJS/TEN overlap (10-30%). The main cause is drug hypersensitivity (54%), including antituberculosis drugs, NSAIDs, anticonvulsants, sulfonamides, beta-lactams, allopurinol, and nevirapine. The associated morbidity and mortality reach 20%.

We present the case of an 82-year-old female patient with a history of paracetamol use who developed SJS. Due to the lack of response to conventional treatment with corticosteroids and limitations in the use of immunoglobulins, plasmapheresis was considered as adjuvant therapy.

A regimen of 5 plasmapheresis sessions, interspersed with her dialysis treatment, was implemented. The patient showed significant clinical improvement, with a reduction in the extent of lesions, improvement of mucous membranes, and hemodynamic stability. SJS/TEN represents a diagnostic and therapeutic challenge, especially in elderly patients with comorbidities. While corticosteroids are the first-line treatment, the response can be variable. In refractory cases, plasmapheresis emerges as a promising option, although with limited evidence.

This case highlights the importance of considering alternative therapies in patients with SJS/TEN who do not respond to conventional treatment. While further studies are needed to establish the role of plasmapheresis, this case suggests a potential benefit in selected patients.

Key words: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, paracetamol, plasmapheresis, elderly patient.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Stevens Johnson, trastorno poco frecuente, es un estadío menor a la necrólisis epidérmica tóxica, es un proceso agudo grave con una tasa morbimortalidad cercana al 20% (4).

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son dos formas de una misma reacción adversa cutánea grave, que se distinguen principalmente por la extensión de la superficie corporal afectada. (5) Tiene una incidencia de 1,2 a 6 por cada millón de habitantes en el mundo (3). La incidencia máxima aparece en la segunda década de la vida y la mayoría de los pacientes son niños (4).

Por lo general, se manifiesta con un cuadro respiratorio con malestar general, fiebre seguido por erupciones que comprometen al menos dos superficies mucosas, labios, boca, conjuntivas, sistema digestivo y aparato urogenital.

Aproximadamente un 53% se relaciona con infecciones y en un 54% con fármacos (antituberculosos, AINES, anticonvulsivantes, sulfonamidas, betalactámicos, alopurinol, nevirapina) (1).

Es un síndrome que, a pesar de su baja incidencia, su rápida identificación nos permitirá la inmediata suspensión del fármaco y de esta manera lograr reducir considerablemente la morbimortalidad.

Aunque la fisiopatología exacta no se comprende por completo, se han propuesto varios mecanismos que pueden explicar el desarrollo de estas condiciones.

Mecanismos propuestos

1. Reacción de hipersensibilidad mediada por fármacos: La mayoría de los casos de SSJ/NET están relacionados con la administración de ciertos fármacos (Tabla 1). Se cree que estos fármacos actúan como haptenos, uniéndose a proteínas del cuerpo y desencadenando una respuesta inmune exagerada. Esta respuesta inmune, mediada por linfocitos T citotóxicos, provoca la destrucción de las células de la piel (queratinocitos) y la consiguiente formación de ampollas y desprendimiento de la epidermis. (8)
2. Activación de linfocitos T citotóxicos: Los linfocitos T citotóxicos desempeñan un papel central en la fisiopatología del SSJ/NET. Estos linfocitos reconocen las células de la piel que han sido alteradas por el fármaco y liberan sustancias tóxicas, como perforina y granzimas, que inducen la apoptosis (muerte celular programada) de los queratinocitos. (9)
3. Papel del factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α): El TNF-α es una citoquina proinflamatoria que se libera en respuesta a la activación de los linfocitos T citotóxicos. Se ha demostrado que el TNF-α juega un papel importante en la amplificación de la respuesta inflamatoria y en la inducción de la apoptosis de los queratinocitos en el SSJ/NET. (20,21)
4. Expresión de Fas Ligando (FasL): FasL es una proteína de membrana que se encuentra en los linfocitos T citotóxicos y otras células inmunes. La interacción de FasL con su receptor Fas en los queratinocitos desencadena la activación de caspasas, una familia de enzimas que ejecutan la apoptosis celular. Se ha observado que los niveles de FasL están elevados en el SSJ/NET, lo que contribuye a la destrucción de los queratinocitos. (8)

En resumen, el SSJ y la NET son condiciones dermatológicas graves que requieren un alto índice de sospecha clínica y una actuación inmediata. Los mecanismos que intervienen como la hipersensibilidad mediada por fármacos, la

activación de linfocitos T citotóxicos, el papel del TNF-α y la expresión de FasL, convergen en la destrucción de los queratinocitos, que llevan a la formación de ampollas y desprendimiento de la epidermis y las manifestaciones clínicas clínicas características de estas graves reacciones adversas cutáneas. Conocer estos aspectos son fundamentales para iniciar el tratamiento oportuno y desarrollar las estrategias

terapéuticas más efectivas y que mejoren el pronóstico de estos pacientes y reducir la morbimortalidad asociada.

Tabla 1 Fármacos asociados con mayor frecuencia al complejo denominado síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica

Sulfamidas • Trimetoprim-sulfametoxazol • Sulfadiacina • Sulfadoxina-pirimetamina • Sulfasalacina Anticomiciales • Hidantoínas • Carbamacepina • Ácido valproico • Barbitúricos Hipouricemiantes (alopurinol) Psicotropos (clormezanona) Corticoides	Antibióticos • Aminopenicilinas (amoxicilina, ampicilina) Cefalosporinas Quinolonas Tetraciclinas Antiinflamatorios no esteroides/analgésicos Pirazolonas (fenilbutazona, benoxaprofeno, fenbufeno) Oxicams (isoxicam, piroxicam) Glafenina Aspirina, paracetamol (¿espectadores «inocentes»?) Agentes antituberculosos (isoniacida) Antirretrovirales (nevirapina)

Fuente: tomado de REVISIÓN Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica
Servicio de Dermatología. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

CASO CLINICO

Se presenta el caso de una mujer de 82 años que acude al centro de salud por presentar cuadro clínico de una semana de evolución caracterizado por malestar general, fiebre y rash cutáneo en tórax, no prurito. En dicho centro de salud se le indicó tratamiento con paracetamol 500 mg vía oral (VO) cada 8 horas y loratadina 10 mg VO cada día y se la envió a casa. Como antecedentes personales, destaca Hipertensión Arterial de 18 años controlado con amlodipino 10mg/día, hidroclorotiazida 25mg/día y Valsartán 320 mg/día; además, diabetes mellitus tipo 2 controlado con metformina de 500mg cada 12hora; e hipotiroidismo controlado con levotiroxina 100 mcg/día y enfermedad rena crónica estadio 3 con seguimiento clínico.

A los 5 días, acude al servicio de urgencias del HETMC, con deterioro del estado general, fiebre de 38.5 °C, astenia, mareo y vómito en 3 ocasiones, además manifiesta la aparición de lesiones tipo macular y pápulas eritematosas, que posteriormente evolucionan a vesículas y ampollas que se distribuyen de manera simétrica a nivel de las extremidades, tronco y cara. Al examen físico, se evidencia lesiones eritematosas de aspecto macular y papular distribuido en tronco (fig. 1), espalda, cara y miembros superiores e inferiores (fig. 2), con afectación de mucosas. Además, presenta lesiones vesículo ampollosas orales (fig.3)

Figura 1. Lesiones eritematosas ampollosas

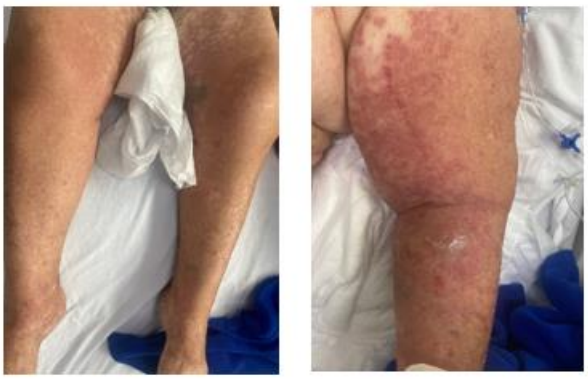

Figura 2. Lesiones eritematosas en extremidades

Figura 3. Lesiones vesículo ampollosas orales

Ante la alta sospecha de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o necrólisis epidérmica tóxica (NET), se decidió suspender la medicación habitual de la paciente que no comprometía la vida del mismo y el uso de paracetamol como posible agente causal ya que fue un medicamento de reciente consumo de la paciente. Además, debido a la alta sospecha de que el cuadro clínico esté relacionado con un proceso infeccioso, se tomaron muestras para exámenes complementarios, se realizó hemocultivos y urocultivo en espera de estos resultados para guiar el tratamiento adecuado.

A las 24 horas de su ingreso paciente se encontraba hemodinámicamente inestable con TAM 45mmHg, saturación de oxígeno 90 %, frecuencia respiratoria de 27rpm y frecuencia cardiaca de 110lpm, impresionando afectación sistémica. Requirió de drogas vasomotoras (norepinefrina) para recuperación de presión arterial. A la auscultación cardiopulmonar y exploración abdominal todo dentro de parámetros normales. Se le realizó analítica con hemograma, bioquímica (Tabla 2).

Tabla 2. Parámetros evolutivos de laboratorio

LABORATORIOS	Ingreso	10 días	Egresos
PCR mg/dl	107.560	1208	400
Procalcitonina ng/ml	2.110	0.8	0.2
Glóbulos Rojos M/ul	3.7	3.6	3.9
Leucocitos x 10^3/ul	6.75	6.9	6.4
Neutrófilos %	88	58	56
Eosinófilos %	22.6	5.6	1.2
Eosinófilos x 10^3/ul	2.31	1.6	0.5
Plaquetas /ul	156.000	150.000	154.000
Urea mg/dl	247	120	89
Creatinina mg/dl	3.4	2.4	1.6

Fuente: tomado de la Base de datos del AS400. HETMC
Elaborado: Mayra Daniela Delgado C.

Los estudios de imagen (radiografía de tórax) no presento alteraciones significativas. Se extrajeron muestras para hemocultivos y urocultivo a su ingreso. Se decide inició antibioticoterapia empírica amparado en niveles de procalcitonina (2.110) de ingreso, se implementó dicloxacilina 500mg VO cada 6 horas asociado a uso de corticoides intravenosos Dexametasona 8mg IV cada 8 horas e indicaciones de cuidados de mucosa ocular con tetraciclina ungüento y oclusión, sonda nasogástrica para la alimentación, cura de lesiones en piel con sulfadiacina de plata y de las lesiones faciales y genitales con betadina frente a la alta sospecha de Síndrome de Steven Jhonson.

A las 48 horas fue valorada por el departamento de dermatología quienes indican que la paciente presenta exantema eritematoso en tronco y extremidades, incluye pústulas en región vulvar y muslos, además lesiones ulceradas en cavidad bucal, incluso en lengua; frente a los signos de la dermatosis y la evolución, se justifica plenamente la realización de biopsia cutánea para confirma sospecha clínica de Stevens Johnson (realizándose biopsia a nivel inguinal izquierda).

Al 4to día de estancia hospitalaria se realiza un staff médico con los departamentos de Dermatología, Cuidados Intermedios y Terapia intensiva debido a la pobre respuesta a la terapia instaurada y con la evidencia de incremento de lesiones cutáneas e inestabilidad hemodinámica y agudización de la falla renal crónica, que requirió iniciar tratamiento dialítico y concomitantemente iniciar tratamiento de plasmaféresis para su SSJ programándose 5 sesiones.

La plasmaféresis se programó en los días donde no se realizaría diálisis para obtener el mayor beneficio de la modulación de la respuesta inmune y reducir los compontes causantes de la enfermedad, con el fin de lograr una mejoría clínica. Se recibieron resultados e cultivos solicitados (Tabla 3).

Tabla 3. Resultados de estudios complementarios durante estancia hospitalaria

Hemocultivos sin crecimiento bacteriano en 48 horas y hasta el 5to día de incubación.
Urocultivos sin crecimiento bacteriano en 48 horas y hasta el 5to día de incubación.
Resultado de Biopsia: Los cortes histológicos muestran estructura de piel con epidermis con espongiosis, reacción de interfase con presencia de infiltrado inflamatorio mixto con linfocitos y polimorfonucleares, se observa un área con desprendimiento focal de la epidermis infrabasal. Dermis con infiltrado inflamatorio liquenoide mixto. Hallazgos histológicos con relación a patrón de interfase con ampolla subepidérmica, la cual dentro de un contexto clínico adecuado podría considerarse el diagnóstico de eritema multiforme.

Fuente: tomado de la Base de datos del AS400. HETMC
Elaborado: Mayra Daniela Delgado C.

Al día 10 de hospitalización se recibió reporte de biopsia que indica eritema multiforme mayor (Stevens – Johnson), ya que el compromiso es menor al 10% más ampolla subepidérmica.

Paciente permaneció en Cuidados Intermedios por 26 días mientras completo tratamiento de plasmaféresis 5 sesiones, y se mantuvo corticoide oral prednisona a 60mg al día. Presento mejoría de la función renal, permitiendo suspender las hemodiálisis, se retiró el catéter de diálisis temporal el día 20 de estancia hospitalaria.

Al alta se reinició medicación habitual de la paciente CUAL y se deja con dosis de mantenimiento de 20mg al día de prednisona por 15 dias más hasta el control por consulta externa con Dermatología. Fue dada de alta en condiciones clínicas estables, con mejoría de lesiones dérmicas, hemodinámicamente estable, con adecuada función renal y con los siguientes laboratorios (Tabla 2).

DISCUSIÓN

El caso presentado corresponde a una paciente de 82 años que desarrolló un síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) probablemente secundario al uso de AINEs, específicamente paracetamol, cuyo uso se inició una semana previa al inicio de los síntomas. La etiología del SSJ es multifactorial, involucrando tanto reacciones adversas a medicamentos (AINEs, antibióticos, anticonvulsivantes, entre otros) como infecciones (Mycoplasma pneumoniae, virus del herpes simple) (13). En nuestro caso, la sospecha principal recae sobre el paracetamol, un AINE de uso común, y se descartaron otras causas infecciosas mediante hemocultivo y urocultivo. (12)

El tratamiento del SSJ es un desafío clínico y no existe un consenso universalmente aceptado. El uso de corticosteroides es controvertido. Algunos estudios sugieren un beneficio en la fase aguda de la enfermedad, mientras que otros no encuentran diferencias significativas e incluso alertan sobre el riesgo de efectos secundarios, como la inhibición de la cicatrización y la predisposición a infecciones. En nuestro caso, se inició tratamiento con corticoides sin obtener la respuesta deseada, lo que nos llevó a considerar otras opciones terapéuticas. Como lo evidencia Thi Huyen Tran en el estudio de la terapia de corticoides sistémica y su efecto sobre las citoquinas ellos concluyen que; los corticosteroides sistémicos son una buena opción en el tratamiento del SSJ/NET. Pueden reducir los niveles séricos de algunas citocinas importantes que ayudan a los pacientes con SSJ/NET a evitar la mortalidad. Sin embargo, se deben tener en cuenta los efectos secundarios y el tiempo de uso de los corticosteroides sistémicos (9).

La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) por su parte es otra opción terapéutica que ha ganado importancia en el tratamiento del SSJ. Si bien algunos estudios observacionales sugieren un efecto positivo de la IGIV en la reducción de la mortalidad y la duración de la estancia hospitalaria, los ensayos clínicos aleatorizados no han logrado demostrar un beneficio claro. En nuestro caso, no se utilizó IGIV debido a la falta de disponibilidad. En el reporte de Miyonato et al, no encontró ningún beneficio significativo para administrar la terapia con plasmaféresis primero en lugar de IVIG primero después de un tratamiento sistémico de corticosteroides ineficaces en pacientes con SSJ/NET.

En el estudio de Lissia et al, se evaluaron entre octubre de 2000 y abril de 2003, se evaluaron cinco pacientes con RTE grave utilizando una escala específica de la RTE de la gravedad de la enfermedad (SCORTEN) y se trataron por primera vez, con una terapia combinada con Immglobulinas Humanas intravenosas (IVIG) y plasmaféresis. El análisis de la tasa de mortalidad (SMR) normalizado ([Sigma observó las muertes/muertes esperadas de estigma]x100) se aplicó para establecer cómo el tratamiento con IVIG y plasmaféresis podría reducir la mortalidad de los pacientes de RTE. La mortalidad observada fue de uno de cada cinco pacientes correspondientes al 20%. La mortalidad esperada en función del SCORTEN fue de 3.319, lo que corresponde al 66%. El análisis de la SMR reveló una reducción del 70% en la mortalidad (SMR=0,30; intervalo de confianza del 95%, 0,00,96). Nuestra serie muestra una baja tasa de mortalidad (20%) relacionada con la gravedad de los pacientes (66% de mortalidad esperada).

El uso de IVIG en asociación con plasmaféresis tiene una base racional y puede ser eficaz en pacientes con RTE grave.

En el artículo de revisión del tratamiento sistémico SSJ y NET es importante mencionar que este tratamiento tiene un amplio repertorio de especificidades de anticuerpos, actividad antiinfecciosa, una amplia gama de autoanticuerpos naturales en la IGIV que regulan importantes funciones inmunes, en estudio el tratamiento consistía en una dosis total superior a 2 g por kg de peso corporal de IGIV que se considera un régimen de dosis alta para SJS/NET.

Sin embargo, no se encuentra efectos beneficiosos para disminuir la mortalidad del SJS/NET; el aumento de la dosis de IGIV se correlacionó inversamente con la mortalidad (2) Darab Kamanabroo y cols en referencia a su publicación sobre Plasmaféresis en la necrólisis epidérmica tóxica grave inducida por fármacos; ellos evidenciaron que cinco pacientes con necrólisis epidérmica tóxica grave inducida por fármacos mejoraron rápidamente después de una a dos sesiones de plasmaféresis. La mejoría de los cinco pacientes tratados con plasmaféresis contrasta con la tasa de mortalidad de la enfermedad de hasta el 50%, según lo informado

en la literatura y lo observado entre sus pacientes tratados previamente.

Como lo reporta Lee, S. J. Cho, en el metaanálisis sobre la plasmaféresis es una técnica que se utiliza para eliminar del plasma componentes como citocinas proinflamatorias y autoanticuerpos, que se cree que juegan un papel en la patogénesis del SSJ. Aunque la evidencia sobre la eficacia de la plasmaféresis es limitada debido a la escasez de ensayos clínicos aleatorizados, algunos estudios observacionales y reportes de casos sugieren un beneficio en pacientes con SSJ grave (15)(16). En nuestro caso, la paciente presentaba un deterioro clínico progresivo y afectación sistémica, por lo que se decidió iniciar tratamiento con plasmaféresis. Tras cinco sesiones, se observó una mejoría clínica y laboratorial significativa, lo que sugiere que la plasmaféresis podría haber contribuido a la recuperación de la paciente.

En cuanto a, algunos informes de casos o series han informado sobre la eficacia de la plasmaféresis en el tratamiento del SJS/NET, al ser una enfermedad rara y grave, existe la dificultad para realizar un estudio de cohorte prospectivo a gran escala o un ensayo clínico aleatorizado. En un estudio observacional prospectivo de 28 pacientes al realizar diariamente o cada dos días el tratamiento informaron una disminución en los niveles séricos de citocinas proinflamatorias, reducción de la mortalidad y la duración de la estancia hospitalaria (6). Aunque, el carácter invasivo de la plasmaféresis dificulta la realización de ensayos clínicos aleatorios, se desconocen los efectos de

la plasmaféresis en pacientes con síntomas profundamente graves que casi siempre reciben plasmaféresis en respuesta a su afección médica.

En conclusión, el caso de esta paciente destaca la importancia de considerar el SSJ en el diagnóstico diferencial de erupciones cutáneas graves, especialmente en pacientes que han estado expuestos a medicamentos potencialmente desencadenantes. Si bien el tratamiento óptimo del SSJ sigue siendo objeto de debate, la plasmaféresis podría ser una opción terapéutica para considerar en pacientes con enfermedad grave que no responden a otras intervenciones.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Protección de personas. Los autores declaran que para esta investigación no se experimentó en seres humanos.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no se incluyó datos personales del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chang H-C, Wang T-J, Lin M-H, Chen T-J. A Review of the Systemic Treatment of Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. Biomedicines. 2022; 10(9):2105. https://doi.org/10.3390/biomedicines10092105
2. Falabella R, Victoria Chaparro J, Barona Caval MI. Fundamentos de Medicina Dermatología. 8 ed. Medellín, Colombia: CIB fondo editorial; 2017
3. L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D, Wolff K. Fitzpatrick Dermatología en Medicina General. Tomo II. 8 ed. Buenos Aires: Editorial Panamericana;2016. p. 963.
4. Lee, S. J., & Cho, Y. S. (2016). Plasmapheresis for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. Journal of the American Academy of Dermatology, 75(4), 729-737.
5. Lissia M, Figus A, Rubino C. Las inmunoglobulinas intravenosas y la plasmáticaféresis combinaron tratamiento en pacientes con necrólisis epidérmica tóxica grave: informe preliminar. Dechíle a J Plast Surg.2005Jun;58(4):504-10. doi: 10.1016/j.bjps.2004.12.007. PMID: 15897036.
6. Miyamoto Y, Ohbe H, Kumazawa R, et al. Evaluation of Plasmapheresis vs Immunoglobulin as First Treatment After Ineffective Systemic Corticosteroid Therapy for Patients With Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. JAMA Dermatol. 2023;159(5):481–487. doi:10.1001/jamadermatol.2023.0035
7. Oakley AM, Síndrome de Krishnamurthy K. Stevens-Johnson. [Actualizado el 10 de abril de 2023]. En: StatPearls [Internet]. Isla del Tesoro (FL): StatPearls Publishing; 2024 enero-. Disponible en: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459323/
8. Liotti L, Caimmi S, Bottau P, Bernardini R, Cardinale F, Saretta F, et al. Clinical features, outcomes and treatment in children with drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Acta Biomed. 2019;90(3-S):52-60.doi: https://doi.org/10.23750/abm.v90i3-S.8165
9. Bolognia, J. L., Jorizzo, J. L., & Schaffer, J. V. (Eds.). (2012). Dermatology (3rd ed., Vols. 1-2). Elsevier-Saunders.
10. Pathak GN, Truong TM, Singal A, Taranto V, Rao BK, Jacobsen AA From the Cochrane Library: Systemic Interventions for Steven-Johnson Syndrome (SJS), Toxic Epidermal Necrolysis (TEN), and SJS/TEN Overlap Syndrome JMIR Dermatol 2024;7:e46580
11. Schneider J, Cohen P. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Concise Review with a Comprehensive Summary of Therapeutic Interventions Emphasizing Supportive Measures. 2017. DOI 10.1007/s12325-017-0530-y

12. Thi Huyen Tran y cols, Scientific Foundation SPIROSKI, Skopje, Republic of Macedonia Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences. Systemic Corticosteroid Therapy for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Vietnam: Clinical Evaluation and Analysis of Serum Cytokines. 2022 Jan 16; 10(B):303-308. https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.8052

13. Zhang J, Lu CW, Chen CB, Wang CW, Chen WT, Cheng B, Ji C, Chung WH. Evaluation of Combination Therapy With Etanercept and Systemic Corticosteroids for Stevens- Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Multicenter Observational Study. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022 May;10(5):1295-1304.e6. doi: 10.1016/j.jaip.2022.01.038. Epub 2022 Feb 4. PMID: 35131514.

14. Benedetti J. Síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). MSD Manuals [Internet]. 2022; Available from: https://www.msdmanuals.com/es-ec/professional/trastornos-dermatológicos/hipersensibilidad-y-trastornos-reactivos- de-la-piel/síndrome-de-stevens- johnson-ssj-y-necrólisis-epidérmica-tóxica-net

15. Guevara Ruth Barrera. Reporte de caso clínico: síndrome de Stevens JohnsonInforme de caso clínico: síndrome de Stevens Johnson, Rev Medicina FCM-UCSG Año XX volumen 18 n 3 (2014) pagin 181-185

16. Pozzo-Magana, BR. Lazo – langner A Carleton B; Castro. Pastrana Ll, Rieder MJ. A systematic review, of treatment of drug.induced Johson síndrome and toxic epidermal necrolysis in children. J Popul Ther Clin Pharmacol. 2011: 18. 121.33

17. Fitzpatrick's Dermatology, 9th Edition. El manual de dermatología de Fitzpatrick es una excelente fuente para ampliar tus conocimientos sobre el SSJ y la NET.

18. Kang Sewon , Amagai Masayuki, Bruckner Anna L., Enk Alexander H., Margolis David J., McMichael Amy J. Ojs. Dermatología de Fitzpatrick. Novena ed. McGraw

19. Hill, editor. Estados Unidos; 2019. 733-736 p.

20. Kamanabroo D, Schmitz-Landgraf W, Czarnetzki BM. Plasmapheresis in Severe Drug-Induced Toxic Epidermal Necrolysis. Arch Dermatol. 1985;121(12):1548–1549. doi:10.1001/archderm.1985.01660120074023