

057

2017-II

Thea Superficie Ocular

Revisión bibliográfica del síndrome de Lyell

Eduardo Conesa Hernández

Hospital Universitario Infanta Sofía

Santiago López García

Hospital Central de la Cruz Roja

Luis Rivas Jara

Hospital Ramón y Cajal



POTENTE CONTROL DE LA PIO

RESPECTO POR LA SUPERFICIE OCULAR

Monoprost®

Colirio en solución en envase unidosis

Latanoprost 50 microgramos/ml

EL 1^{er} LATANOPROST 0% CONSERVANTES
QUE COMBINA EFICACIA Y TOLERANCIA^{1,2}



- ▶ 1 gota 1 vez al día
- ▶ Estable a temperatura ambiente
- ▶ No sustituible
- ▶ Financiado por el SNS



1. Rouland JF. Efficacy and safety of T2345, preservative-free latanoprost eyedrops, compared to Xalatan in patients with ocular hypertension or glaucoma. British Journal of Ophthalmology 2013; 97 (2): 196-200.
2. Cucherat M. Relative efficacy and safety of the unpreserved latanoprost (T2345) for the treatment of open-angle glaucoma and ocular hypertension. Journal of Glaucoma 2014; 23 (1): e69-75.

Revisión bibliográfica del síndrome de Lyell

Índice

Estado actual del tema	4
Síndrome de Lyell o Necrólisis epidérmica tóxica	6
Etiología	6
Epidemiología	6
Etiopatogenia	6
Fisiopatología	6
Clínica	7
Diagnóstico	9
Pronóstico	9
Clínica ocular	9
Afectación ocular aguda	9
Afectación ocular crónica	11
Tratamiento	15
Tratamiento oftalmológico	16
Tratamiento médico	16
Tratamiento quirúrgico: trasplante de membrana amniótica (TMA)	16
Puntos clave	20
Bibliografía	21

Todas las publicaciones de Laboratorios Thea pueden consultarse y descargarse en formato PDF:
<http://www.laboratoriosthea.com/publicaciones/thea-superficie-ocular>

Laboratorios Thea publica íntegramente los manuscritos recibidos de sus legítimos autores sin introducir modificaciones en estos, y, por ello, no se hace responsable de las opiniones e informaciones contenidas en los artículos.

Estado actual del tema

El síndrome de Lyell o necrólisis epidérmica tóxica (NET) es una enfermedad cutánea grave e infrecuente, con una elevada mortalidad, cuya causa más frecuente son las reacciones idiosincráticas tras la administración de medicamentos. Aunque la etiopatogenia responsable del cuadro sigue sin conocerse completamente, el sustrato patológico es una necrosis de los queratinocitos que afecta a la totalidad de la epidermis. Clínicamente, se caracteriza por la aparición de ampollas y lesiones exfoliativas en piel y mucosas de rápida evolución y extensa afectación corporal. Las lesiones mucosas pueden originar hemorragias gastrointestinales, insuficiencia respiratoria, pérdida de visión, complicaciones genitourinarias y sepsis.

El síndrome de Lyell comparte aspectos etiológicos, patogénicos, histológicos y terapéuticos con el síndrome de Stevens-Johnson y, actualmente, es considerado una enfermedad diferente del eritema multiforme. No existen criterios universalmente aceptados para diferenciar el síndrome de Lyell y el síndrome de Stevens-Johnson, aunque sigue siendo ampliamente aceptada la clasificación propuesta por expertos internacionales en el año 1993¹. Esta clasificación considera estos dos síndromes como espectros diferentes de una misma entidad, diferenciándose entre sí por el porcentaje de piel lesionada. El cuadro se diagnostica como síndrome de Stevens-Johnson si la piel dañada es inferior al 10% de la superficie corporal, mientras que si supera el 30% lo hace como síndrome de Lyell. Si afecta entre un 10 y un 30% de la superficie corporal se considera como síndrome de solapamiento Stevens-Johnson/Lyell.

Los pacientes con síndrome de Lyell requieren ingreso urgente y tratamiento especializado en unidades de quemados debido a que su tasa de mortalidad es superior al 35%^{2,3}. Por esta razón, durante la fase aguda del proceso, es preciso prestar una atención preferente al tratamiento vital de los enfermos, aunque sin descuidar la atención oftalmológica, ya que en esta fase es frecuente la inflamación de la superficie ocular, que requiere un tratamiento activo para disminuir, en la medida de lo posible, la aparición de secuelas en la fase crónica. Las secuelas oculares son las complicaciones tardías más frecuentes y producen un marcado deterioro de la calidad de vida de los pacientes al poder cursar con sensación de cuerpo extraño persistente, disminución de visión y ceguera.

El tratamiento sistémico, durante la fase aguda, tiene por objetivo interrumpir el proceso inflamatorio de fondo. Actualmente no existen protocolos estandarizados al no haber demostrado ningún medicamento un beneficio superior al resto. Un mayor conocimiento de la etiopatogenia del síndrome de Lyell permitirá orientar más eficazmente el tratamiento para disminuir la inflamación en la fase aguda y prevenir o atenuar las secuelas crónicas de estos pacientes. Más allá de la medicación de soporte vital, la experiencia con otras terapias más específicas, como corticoides o inmunoglobulinas, arroja datos controvertidos y no siempre son utilizadas con éxito.

Algo similar sucede con el tratamiento oftalmológico, ya que tampoco existen datos contrastados acerca de los efectos a largo plazo de las diferentes medidas terapéuticas. Consecuencia de ello es la amplia variedad de tratamientos publicados en la literatura científica, sin que ninguno haya demostrado ser eficaz previniendo o reduciendo la aparición de secuelas a largo plazo⁴.

Recientemente se han publicado casos de ojos tratados con éxito mediante trasplante de membrana amniótica^{5,6}. Aunque son datos prometedores, se requiere mayor experiencia con esta técnica debido al escaso número de pacientes tratados hasta la fecha.

Síndrome de Lyell o Necrólisis epidérmica tóxica

Etiología

Puede estar causado por medicamentos, infecciones (*Mycoplasma pneumoniae*, herpesvirus o virus de la hepatitis A) y más raramente por linfomas, radioterapia o reacción injerto contra huésped. Los medicamentos son la causa más importante, estando implicados entre el 77% y 94% del total de casos. En los niños, la etiología infecciosa es la más frecuente⁴. Los principales medicamentos implicados (se han descrito más de 200 fármacos relacionados con estas reacciones), en orden decreciente de frecuencia, son: sulfamidas, antibióticos (cefalosporinas, quinolonas, cloranfenicol, aminopenicilinas, tetraciclinas y macrólidos), antifúngicos imidazólicos, anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína, ácido valproico, carbamazepina y lamotigrina), analgésicos no esteroideos (AINE), especialmente fenilbutazona, oxibutazona y piroxicam, alopurinol y antirretrovirales (nevirapina y abacavir)⁵. Los corticoides tópicos y sistémicos también se han asociado al Lyell en otros estudios aunque en menor frecuencia. No hay pruebas de laboratorio que confirmen una etiología farmacológica específica. Se considera que un fármaco es sospechoso cuando transcurren entre 4 y 28 días desde su administración y el inicio del cuadro clínico⁶.

Epidemiología

Tiene una incidencia de 0,4 a 1,2 casos por millón de habitantes y año en el mundo, sin diferencia de predisposición entre ambos sexos. Puede afectar a cualquier grupo de edad, siendo más frecuente en los adultos por la polimedicación^{4,7}.

Etiopatogenia

No se conocen con exactitud las causas que predisponen a algunos pacientes a sufrir reacciones toxicodérmicas graves. Se han implicado factores genéticos, metabólicos y principalmente inmunológicos. No parece que la etiopatogenia se deba a un único elemento sino a la compleja asociación de células, factores solubles y a las diferencias genéticas de cada individuo. En los últimos diez años se han puesto de manifiesto marcadores genéticos de alto riesgo para desarrollar este síndrome al iniciar tratamiento con diferentes fármacos, como por ejemplo: los alelos HLA-B*1502, HLA-A*3101 y HLA-B*1511 con carbamazepina⁸, HLA-B*1502 con fenitoína, HLA-B*5801 con alopurinol, HLA-B*38 con sulfametoxazol y lamotigrina, y HLA-B*73 con oxicam. En otros estudios se mencionan diferentes factores de riesgo, como es el caso de individuos acetiladores lentos u otros con positividad para HLA-B12, A29 y DR+. Concentraciones altas de linfocitos T CD8 también se han asociado con un mayor riesgo de padecer este síndrome⁹.

Fisiopatología

La fisiopatología no está completamente aclarada; sin embargo, varias teorías gozan de gran aceptación¹⁰. Se puede considerar que es una

reacción citotóxica en la que se destruyen los queratinocitos que expresan un antígeno determinado. En el mecanismo patogénico están implicados los linfocitos T CD8, o citotóxicos, dirigidos contra antígenos de la epidermis tras una alteración inmunológica provocada por el fármaco al unirse a las proteínas de los queratinocitos⁹. Este proceso se desarrolla como una reacción de hipersensibilidad. La lesión temprana más típica es la aparición de queratinocitos necróticos dispersos, inicialmente en los estratos basal y espinoso, y luego en todas las capas de la epidermis, sin que apenas haya infiltrado inflamatorio o edema en la dermis. Al evolucionar el cuadro, los queratinocitos necróticos confluyen, lo que da lugar a la formación de ampollas subepidérmicas que producen una epidermólisis generalizada.

Existen evidencias que implican varias vías inmunopatológicas^{11,12}, siendo las dos primeras las más importantes:

- Activación del ligando Fas en las membranas de los queratinocitos
- Liberación de proteínas destructivas (perforina y granzima B) de los linfocitos T citotóxicos generados a partir de una interacción con las células que expresan el MHC-I
- Participación de las células *natural killer* que se concentran en mayor proporción de lo normal en el fluido ampollar
- Sobreproducción de citoquinas (INF- γ , TNF- α y diferentes interleucinas) por parte de células T y macrófagos
- Alteraciones en la expresión de enzimas del metabolismo de los queratinocitos, como la glutatión-S-transferasa

Clínica

Suele iniciarse con un cuadro pseudogripal, caracterizado por fiebre, malestar general, anorexia, tos, mialgias, artralgias y cefalea. La fase prodrómica dura entre 1 día y 3 semanas, apareciendo posteriormente un *rash* eritematosa que puede llegar a comprometer más del 50% de la piel en 2 ó 3 días y que dura entre 2 días y 2 semanas. La erupción afecta sobre todo al tronco, cara y raíz de las extremidades de forma simétrica, con un patrón en forma de diana atípica (fig. 1 y 2). Como resultado de la necrosis celular de la epidermis, aparecen grandes ampollas flácidas y confluentes.

Figuras 1 y 2.
Varón con síndrome de Lyell por amoxicilina y afectación mucocutánea del 60% de la superficie corporal. Se pueden observar máculas purpúricas difusas y coalescentes





Figura 3.
Detalle del paciente anterior en el que se aprecia ulceración y necrosis en la mucosa bucolabial

Figuras 4 y 5.
Adolescente con grave ulceración y necrosis de la mucosa labial en un síndrome de Lyell por sulfamidas

Entre el 30 y el 90% de los enfermos padecen trastornos en mucosas, que provocan lesiones en boca, labios, faringe, conjuntiva y, en menor proporción, en la mucosa anogenital. Las mucosas se vuelven eritematosas y sufren erosiones dolorosas, especialmente la oral, seguida en frecuencia por la conjuntival y la anogenital, lo que causa problemas de deglución, fotofobia y micción (fig. 3-5). En los casos más graves afecta las mucosas de faringe, laringe, tráquea, bronquios, riñón y tracto gastrointestinal¹³.

En órganos internos se producen despegamientos epiteliales, con la consecuente alteración funcional¹⁵, lo que cursa clínicamente con hemorragias digestivas, edema pulmonar, embolismo pulmonar, insuficiencia renal aguda o fracaso multiorgánico, agudo que, junto con el desequilibrio hidroelectrolítico y la depleción proteica, pueden abocar en un *shock* hemodinámico. Esta situación general favorece la aparición de neumonías bacterianas que afectan al 20% de los pacientes¹⁴.

La alteración de la función barrera de la piel favorece la pérdida de agua, calor y electrolitos, lo que facilita la colonización cutánea de gérmenes y posterior diseminación sistémica, que puede producir una sepsis bacteriana, principal causa de mortalidad en estos pacientes. En los primeros días son más frecuentes las infecciones por *Staphylococcus aureus* y, posteriormente, por bacilos Gram negativos, como *Pseudomonas aeruginosa*¹⁵.

El 100% de los enfermos presenta anemia con disminución de la hemoglobina y los niveles de hierro sérico. El 90% presenta linfopenia, por depleción de linfocitos T CD4+, el 30% neutropenia y el 25% trombopenia. Las transaminasas, la amilasa y la lipasa aumentan en el 30% de los enfermos. Más del 50% de los enfermos presenta proteinuria (inferior a 1 g/día) y microalbuminuria, por lo que se altera la filtración glomerular en los casos muy graves¹⁶.

En ausencia de procesos muy activos o de sobreinfección añadida, la curación de las lesiones cutáneas se produce en pocas semanas. La reepitelización se inicia tras 2 ó 3 días, cuando todavía se están produciendo nuevas lesiones, completándose en 20 ó 30 días, mientras que la curación de las mucosas puede tardar más tiempo⁴.

Diagnóstico

Es clave el antecedente de un tratamiento farmacológico los días previos al inicio de los síntomas. La confirmación se debe llevar a cabo mediante el estudio histopatológico de una biopsia cutánea¹⁷. Las lesiones se caracterizan por una necrosis masiva de todas las capas de la epidermis, con afectación de los queratinocitos basales, leve infiltración inflamatoria y edema en dermis. Clásicamente, se pensaba que los infiltrados celulares en epidermis eran escasos; sin embargo, nuevos estudios han confirmado que éstos pueden ser moderados e incluso extensos¹⁸. La celularidad varía según el estado evolutivo de la enfermedad y el lugar en que se realiza la biopsia. En fases tempranas, los linfocitos son más numerosos que los macrófagos en epidermis y dermis, mientras que en fases tardías los macrófagos son los más numerosos. Los linfocitos T CD8 predominan sobre los linfocitos T CD4, que expresan en gran proporción HLA-DR y el antígeno leucocitario cutáneo, lo que demuestra el grado de actividad de estas células. Los linfocitos de las ampollas expresan CD29¹⁹.

Pronóstico

La mortalidad del síndrome de Stevens-Johnson es menor al 5%; sin embargo, en el síndrome de Lyell oscila entre el 30 y 50%, llegando hasta el 60-70% en algunas publicaciones^{2,5}. Las causas más habituales de muerte son sepsis y fallo multiorgánico. Factores como anemia, neutropenia, elevación de las transaminasas, concentración sérica de urea e hipoalbuminuria ensombrecen el pronóstico. Las alteraciones orgánicas más frecuentes son el fracaso renal, la insuficiencia cardíaca, los embolismos pulmonares y el síndrome de *distress* respiratorio.

Clínica ocular

El síndrome de Lyell puede provocar graves alteraciones oculares y ser causa de una importante pérdida de visión con sensación de cuerpo extraño persistente. El diagnóstico temprano de la afectación ocular y su tratamiento durante la fase aguda son muy importantes para disminuir el daño de la superficie ocular y prevenir o limitar las secuelas. Hasta la fecha, no se ha demostrado que el tratamiento sistémico con inmunoglobulinas intravenosas, corticoides u otros inmunosupresores modifique el posterior curso evolutivo de la superficie ocular y prevenga las secuelas en la fase crónica^{4,5}.

Afectación ocular aguda

No existe un orden cronológico de las lesiones oculares durante la fase aguda, pudiendo aparecer, o no, de manera simultánea con las lesiones de la piel u otras mucosas²⁰. Analizando los resultados de dos trabajos propios con enfermos de síndrome de Lyell^{21,22}, se ha observado que el curso evolutivo de las lesiones en las mucosas (superficie ocular y mucosas bucal, urogenital y rectal) es independiente tanto entre ellas como con respecto a la afectación de la piel; es decir, no se encontró correlación entre el porcentaje de afectación cutánea y la gravedad de las lesiones oculares durante la fase aguda, aunque en otro estudio sí se estableció un paralelismo entre ambas lesiones²³. Tampoco se encontró relación entre un grupo farmacológico determinado y el grado de

afectación ocular y de la piel, al inducir un mismo medicamento lesiones de distinta gravedad en pacientes diferentes.

Las manifestaciones oculares son algo más frecuentes en el síndrome de Lyell que en el de Stevens-Johnson (65-88% versus 60-82% respectivamente), aunque no tienen por qué ser más graves^{14,15}. Básicamente, la distinción entre ambos síndromes depende de la extensión de la afectación cutánea. Comprenden manifestaciones clínicas que afectan la superficie ocular, como inyección conjuntival, edema palpebral y úlceras corneales, siendo muy característica la queratoconjuntivitis mucopurulenta. Aunque existen diferentes formas de describir y clasificar las lesiones oculares, la más utilizada es la de Power y colaboradores²³, que establece tres grados de afectación (leve, moderada y grave) dependiendo de la inflamación de la superficie ocular y el tiempo de respuesta al tratamiento (tabla 1) (fig. 6-9).

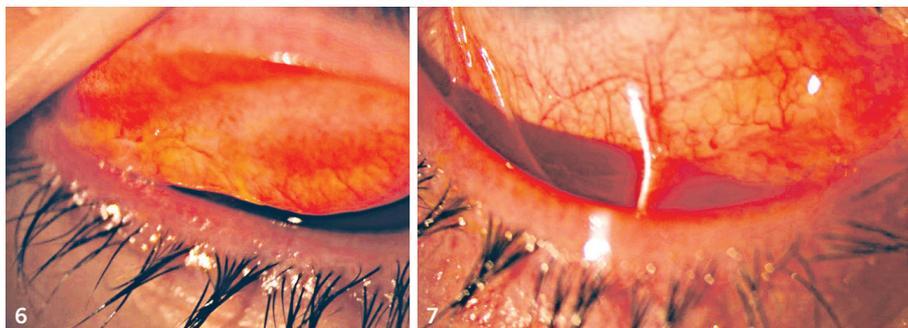
Durante la fase aguda, los pacientes suelen presentar una marcada disminución de la agudeza visual debido a la ulceración corneal, que guarda relación con la gravedad de la afectación ocular.

Tabla 1. Clasificación de Power de la clínica ocular en el síndrome de Lyell

GRADO DE AFECTACIÓN	CLÍNICA
Leve	Edema y/o eritema palpebral, inyección conjuntival moderada, quemosis, secreciones purulentas que responden a tratamiento convencional en 7 días
Moderada	Conjuntivitis membranosa, infiltrados corneales, fotofobia moderada, úlceras conjuntivales o corneales que responden a tratamiento convencional en 7 días
Grave	Simbléfaron, fotofobia que no permite abrir los ojos, úlceras corneales que no responden a tratamiento convencional, pérdida de visión, retracción conjuntival, úlceras palpebrales

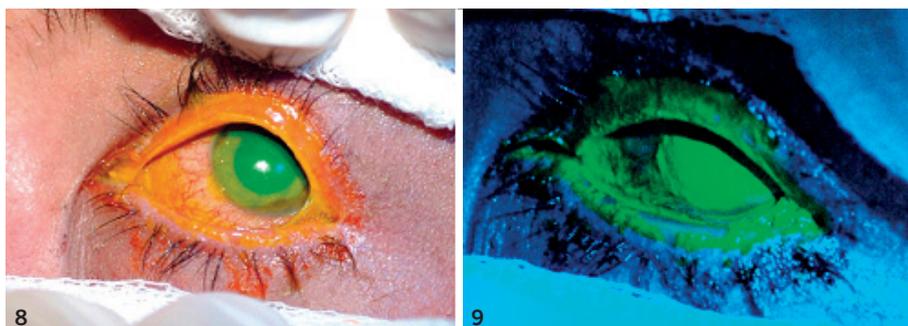
Figuras 6 y 7.

Mujer con afectación ocular grave en la fase aguda del síndrome de Lyell. Presenta conjuntivitis aguda cicatricial, retracción de los pliegues lacunares y simbléfaron entre conjuntivas tarsal y bulbar



Figuras 8 y 9.

Afectación ocular grave durante la fase aguda del Lyell. El paciente presenta conjuntivitis mucopurulenta bilateral y ulceración extensa en córnea, conjuntiva y borde palpebral



La fisiopatogenia de la afectación ocular sigue siendo parcialmente desconocida. Clásicamente se había considerado que la afectación ocular era autolimitada. Sin embargo, varios estudios sugieren que no se produce únicamente como consecuencia del proceso inflamatorio sistémico, sino que puede deberse también a un mecanismo local, mediado por inmunocomplejos circulantes en sangre e independiente del primero, con capacidad de generar inflamación recurrente más allá de la fase aguda^{24,25}. En algunos casos, el análisis de las biopsias conjuntivales de pacientes con Lyell revela una infiltración de células inflamatorias y depósito de inmunocomplejos dirigidos contra herpesvirus²⁶.

Estudios recientes han señalado que las glándulas de Meibomio y las empalizadas de Vogt sufren alteraciones específicas importantes en la fase aguda del síndrome, participando en la patogénesis de las secuelas en estos pacientes²⁷.

Figuras 10 y 11.

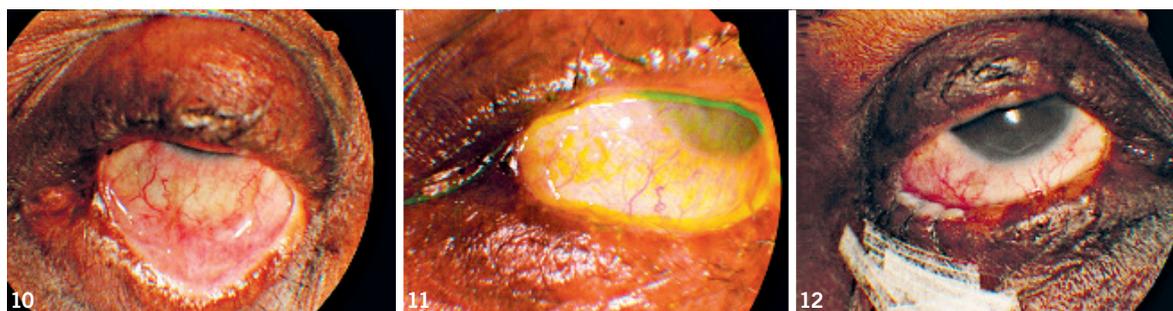
Paciente con graves secuelas en conjuntiva, córnea y párpados 1 año después de un síndrome de Lyell. Se observa anquilobléfaron, pérdida de fondo de saco inferior, queratinización del borde palpebral e insuficiencia limbal con cicatrización corneal

Afectación ocular crónica

Las secuelas oculares son las complicaciones tardías más graves y frecuentes en pacientes con síndrome de Lyell y, en ocasiones, requieren complejas intervenciones quirúrgicas para restablecer la anatomía de la superficie ocular. Los cuadros de sequedad ocular grave ocurren en más del 50% de los casos, complicándose en muchas ocasiones con secuelas derivadas de la fibrosis y retracción conjuntival, como triquiasis-distiquiasis, simbléfaron-anquilobléfaron, entropión-ectropión, oclusión del punto lagrimal, etc. (fig. 10-12), o del daño específico sobre la población de células madre del limbo, responsable en parte de la conjuntivalización y los defectos del epitelio corneal^{15,28}.

Figura 12.

Mismo paciente que las figuras anteriores con reparación quirúrgica de los defectos mediante tira tarsal lateral e injerto de mucosa yugal



En nuestros estudios, los defectos epiteliales corneales estuvieron presentes en más del 80% de los casos y fueron responsables de la mala agudeza visual en los pacientes. Los defectos epiteliales disminuyeron y la agudeza visual mejoró en todos los enfermos después de 12 meses, pero solo aquellos con afectación ocular leve en la fase aguda superaron el 50% de agudeza visual al final del estudio^{21,22}. En los demás casos, la agudeza visual estaba muy disminuida como consecuencia de la cicatrización y vascularización corneal, defectos comunes en la evolución de estos pacientes. A diferencia de las demás alteraciones analizadas, la triquiasis, la malposición y la queratinización del borde palpebral empeoraron a lo largo del seguimiento, siendo mayor el porcentaje de ojos

afectos a los 12 meses que en la fase aguda^{21, 22}. La progresión de estas alteraciones hace pensar que el proceso inflamatorio puede ser más prolongado de lo que inicialmente se pensaba, lo que genera un fuerte estímulo de retracción conjuntival que persiste en el tiempo más allá de la fase aguda.

La mayoría de los estudios disponibles mantienen que la gravedad de las lesiones oculares en la fase aguda es el único factor de riesgo significativo de complicaciones oculares tardías en los pacientes con síndrome de Lyell¹⁹⁻²³. En contraposición, Yip y colaboradores no encuentran que la afectación ocular de la fase aguda sea un factor predictivo de las secuelas oculares en la fase crónica^{20, 29}, a partir de la descripción de casos de pacientes que desarrollan complicaciones tardías sin haber presentado afectación ocular durante la fase aguda. Sí asocian las complicaciones crónicas con el uso de antibióticos tópicos. Sin embargo, en su estudio se reservó este tratamiento a los casos con mayor gravedad, por lo que sus resultados no son del todo extrapolables.

Di Pascuale y colaboradores encuentran una fuerte correlación entre las secuelas corneales y la gravedad de la queratinización del borde palpebral y la cicatrización del tarso, por lo que interpretan que las complicaciones corneales se producen como consecuencia del microtraumatismo crónico ocasionado por las lesiones palpebrales y no de forma simultánea a ellas³⁰. Estos autores no encuentran correlación entre la afectación corneal y otras variables, como la duración de la hospitalización, el estado del punto lagrimal (abierto o estenótico) y la deficiencia del componente acuoso de la lágrima.

El ojo seco es la secuela más frecuente del síndrome de Lyell, aunque no la más grave, y sus complicaciones son la principal fuente de molestias¹⁴. El desarrollo de ojo seco es prácticamente la norma en estos pacientes, incluso en aquellos que no tuvieron clínica ocular en la fase aguda. Es muy difícil discernir si esto es debido a una causa idiopática o si se trata de una secuela de la enfermedad de base³¹. En cualquier caso, la grave inflamación durante la fase aguda a menudo conduce a un deterioro marcado de las células mucosas conjuntivales y a alteraciones funcionales en las glándulas de Meibomio, condiciones suficientes para que se instaure un síndrome de ojo seco. En la fase crónica se produce un síndrome de Sjögren de naturaleza multifactorial que puede afectar a todos los componentes de la película lagrimal a través de diversos mecanismos fisiopatogénicos³². La inflamación y necrosis conjuntival en la fase aguda promueven la destrucción de las células caliciformes y, por tanto, una disminución de la secreción de mucina. Es conocido que la integridad epitelial y la secreción de mucina desempeñan un papel vital en la estabilidad de la película lagrimal. El daño del epitelio corneal, causado por la deficiencia de células madre limbales, dificulta la adhesión de la lágrima. Por otro lado, la obliteración de orificios de las glándulas de Meibomio causa una deficiencia del componente lipídico de la lágrima que favorece su evaporación, mientras que la obliteración de los conductos excretores de las glándulas lagrimales accesorias, producida por la cicatrización y retracción conjuntival, da lugar a una deficiencia del componente acuoso de la lágrima. Además, las alteraciones del borde

palpebral y la retracción conjuntival añaden un factor mecánico que dificulta la distribución de la película lagrimal y aumenta su evaporación.

En un estudio que hemos realizado en 22 casos con afectación por Lyell²¹, el grado de ojo seco de los enfermos quedó reflejado por la disminución significativa de los valores del test de Schirmer y del test de BUT en la fase aguda. Posteriormente mejoraron levemente a lo largo de un año, alcanzando en algunos casos con afectación ocular leve inicial, valores normales únicamente en el test de Schirmer. Otras pruebas de análisis lagrimal, como la tinción con rosa de Bengala, la osmolaridad o la cristalización lagrimal, presentaron igualmente resultados patológicos desde la fase aguda, con escasa mejoría posterior.

La sensación de cuerpo extraño fue un síntoma constante en estos enfermos y una de las molestias subjetivas peor toleradas por parte de los pacientes^{19,20}. El cuestionario OSDI© (*Ocular Surface Disease Index*) ha sido diseñado para evaluar la calidad de vida de los pacientes con ojo seco³³. Varios estudios con este cuestionario aseveran que las secuelas oculares producidas por el síndrome de Lyell deterioran la calidad de vida en mayor grado que otras patologías, como el síndrome de Sjögren^{14,33}.

La retracción conjuntival es una de las complicaciones más graves en la fase crónica de la enfermedad, ya que puede generar alteraciones como simbléfaron, malposición del borde palpebral y triquiasis. En la práctica clínica, el método más común para medirla es cuantificar la pérdida de profundidad del fondo de saco inferior; sin embargo, este método es impreciso. En nuestro trabajo, la retracción conjuntival se determinó mediante el estudio del borramiento de los pliegues lacunares en función de la abducción de los ojos. Los pliegues lacunares son fáciles de examinar y su borramiento puede ser cuantificado³⁴, lo que permite valorar su evolución en el tiempo. Observamos una retracción conjuntival patológica en el 86,4% de los pacientes con Lyell, encontrando una fuerte asociación clínica entre el borramiento de los pliegues lacunares y la gravedad de la afectación ocular en la fase aguda y entre el borramiento de los pliegues y la aparición de secuelas oculares graves^{21,22}. El borramiento precoz de los pliegues fue el signo clínico que presentó una mayor correlación con la aparición de secuelas oculares tardías. En estos ojos hubo una gran afectación de los pliegues lacunares, incluso en la fase aguda, que se agravó progresivamente a lo largo del estudio (fig. 13-14).

Figura 13.

En la fotografía se aprecian los tres pliegues lacunares en la máxima abducción del ojo (55-60 grados) en un individuo sano:

- 1: pliegue plicobulbar
- 2: pliegue carunculopical,
- 3: pliegue dermocaruncular

Figura 14.

Retracción del canto medial con borramiento de los pliegues plicobulbar y carunculopical en un paciente con afectación ocular grave

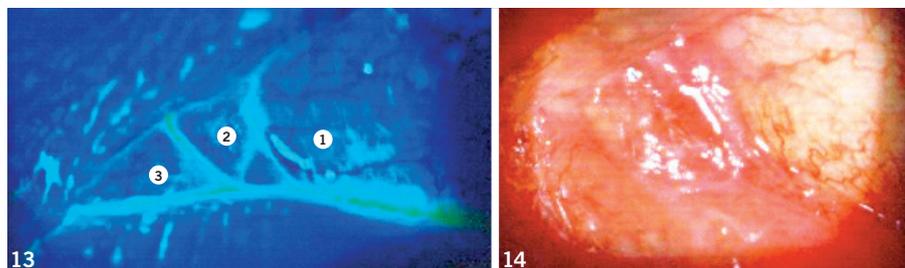


Figura 15.

Citología de impresión conjuntival de un individuo sano. Metaplasia escamosa grado 0. Las células epiteliales no secretoras son pequeñas y redondas, sin alteraciones nucleares. Hay numerosas células caliciformes con una intensa tinción citoplasmática PAS positivo. Tinción PAS-hematoxilina. Aumento 40x

Figura 16.

Citología de impresión conjuntival de un paciente con síndrome de Lyell. Las células epiteliales no secretoras tienen un grado moderado de metaplasia escamosa, mientras que hay un escaso número de células caliciformes, aunque con un alto contenido de mucina. Tinción PAS-hematoxilina. Tamaño original 40x

Figura 17.

Tras 6 meses de seguimiento, las células epiteliales no secretoras son más pequeñas y están moderadamente separadas, con una relación N:C de aproximadamente 1:5, y presentan un grado moderado de metaplasia escamosa. Hay un pequeño número de células caliciformes. Tinción PAS-hematoxilina. Aumento 40x

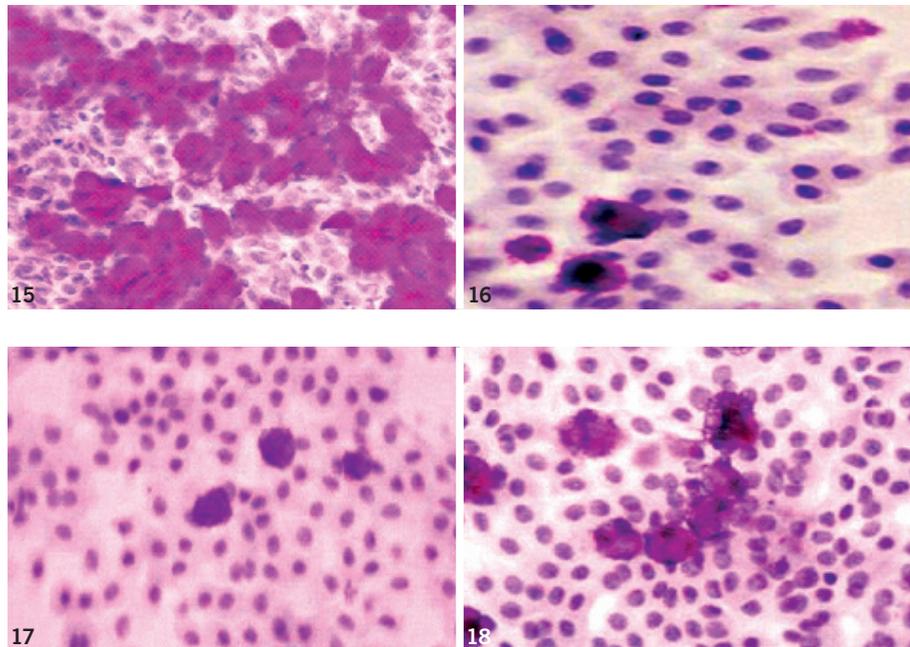
Figura 18.

Tras 12 meses de seguimiento, las células epiteliales no secretoras son algo más pequeñas y están ligeramente separadas, con una relación N:C de 1:4. Hay más células caliciformes que en la citología de los 6 meses, aunque su número es reducido en comparación con el grupo control. Tinción PAS-hematoxilina. Aumento 40x

Para analizar las células del epitelio corneal y conjuntival de nuestros pacientes se utilizó la citología de impresión^{21,22}, lo que permite conocer el estado celular incluso antes de que aparezcan alteraciones clínicas, por lo que es de gran utilidad para el diagnóstico precoz de los procesos patológicos que alteran la superficie ocular. Al ser una técnica no invasiva y de rápida interpretación, permite monitorizar la evolución de los pacientes sin grandes inconvenientes. Se observó una marcada afectación de la población de células caliciformes, con un contenido mucínico muy disminuido. Los ojos con mayor afectación en la fase aguda presentaron menor número de células caliciformes en las citologías a lo largo de todo el estudio. La disminución de células caliciformes se produjo en los 4 sectores conjuntivales analizados, pero fue mucho más grave en la conjuntiva palpebral inferior, que, en condiciones normales, alberga el mayor número de estas células.

El criterio utilizado para valorar el grado de alteración celular fue la clasificación de metaplasia escamosa de Murube y Rivas para las células limboconiales y conjuntivales³⁵. Estos autores consideran 5 grados patológicos de metaplasia celular y 1 grado normal. La metaplasia escamosa corneal y conjuntival mejoró durante el estudio, aunque la densidad final de las células caliciformes mostró solo una ligera mejoría después de un año de seguimiento, estando sus valores muy disminuidos en relación a valores normales. La conjuntiva presentó un grado 1-2 de metaplasia escamosa si consideramos parámetros relativos a las células epiteliales no secretoras, pero atendiendo a la densidad de células caliciformes, encontramos una metaplasia escamosa grado 4 después de un año de seguimiento (fig. 15-18).

A diferencia de lo que ocurre en otras enfermedades de la superficie ocular que cursan con ojo seco y metaplasia escamosa, en pacientes con síndrome



de Lyell se produce un daño más grave e intenso sobre la población de células caliciformes que en otras estirpes celulares, por lo que no observamos el paralelismo característico entre densidad de células caliciformes y tamaño de células epiteliales no secretoras que define la gravedad de la metaplasia escamosa. La córnea presentó un grado medio de metaplasia escamosa 2-3 en la fase aguda y mejoró a un grado 1-2 después de un año de seguimiento (fig. 19-20), sin encontrar células caliciformes en la mayoría de las muestras, aunque 3 ojos mostraron una metaplasia grado 3-4 y conjuntivalización corneal²¹.

Figura 19. Citología corneal un mes después de la fase aguda del síndrome de Lyell. Las células epiteliales tienen un grado 2-3 de metaplasia escamosa. Tinción PAS-hematoxilina. Tamaño original 40x

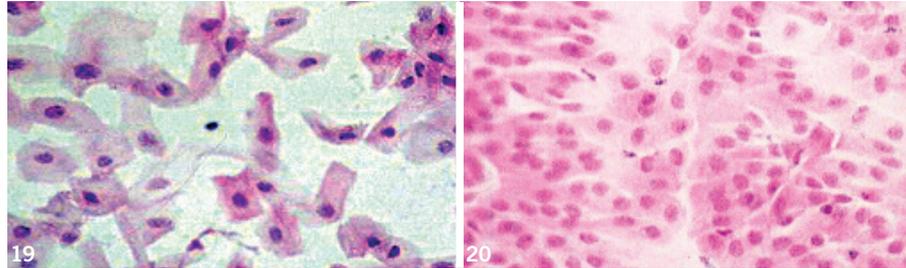


Figura 20. En la revisión de los 12 meses las células epiteliales están muy compactadas, con una relación N:C de 3-4 y sin prácticamente alteraciones nucleares, y presentan una metaplasia escamosa grado 1-2. Tinción PAS-hematoxilina. Tamaño original 40x

En la fase crónica del síndrome de Lyell, el epitelio corneal aparece metaplásico con hiperreflectividad nuclear y descenso de la relación núcleo/citoplasma, como se ha podido observar mediante citología de impresión y microscopía confocal³⁶. Con esta última herramienta se ha observado que el plexo sub-basal muestra alteraciones similares a otras patologías que cursan con ojo seco, con un significativo incremento de células de Langerhans en el limbo y en el centro de la córnea, tanto en capas medias del epitelio como justo debajo de éste. La presencia de células de Langerhans sugiere una alteración del sistema inmune que puede favorecer la cronificación de las alteraciones iniciales tras el episodio agudo^{36,37}. En los ojos en los que no resulta clínicamente evidente la conjuntivalización de la córnea, la microscopía confocal permite observar células mucosas en la superficie corneal, hiporreflectivas, redondas y pequeñas, muy sugerentes de insuficiencia limbal, así como la presencia de células inflamatorias dentro de los neovasos que llegan a la membrana basal. En la fase crónica se puede observar un aumento de la neovascularización y células inflamatorias, lo que ha llevado a autores como Gueudry y Roujeau a postular que existe cierto grado de actividad inflamatoria residual³⁶. Foster ha publicado casos de inflamación recurrente, no relacionadas con la irritación mecánica tras la conjuntivalización y queratinización de la superficie ocular, encontrando focos de vasculitis y/o perivasculitis con infiltrados de linfocitos y macrófagos en la biopsia conjuntival que no aparecen en otras mucosas o en la piel³⁸.

Tratamiento

El tratamiento es crucial para reducir la morbimortalidad de los pacientes. Se trata de un tratamiento complejo y no exento de controversia, de manera que no existe un régimen terapéutico estandarizado. Son necesarios más estudios para comprender mejor la etiopatogenia de base y desarrollar así estrategias

terapéuticas eficaces para interrumpir el daño lo más rápidamente posible y promover la curación de las lesiones.

El tratamiento óptimo de los pacientes es multidisciplinar y se realiza en unidades de quemados. El tiempo de demora en el ingreso es un factor pronóstico de gran importancia, pues el riesgo de infección, la tasa de mortalidad y la estancia hospitalaria disminuyen de forma proporcional a la rapidez con la que se realiza el ingreso. La aparición de las inmunoglobulinas intravenosas ha abierto un debate esperanzador al haberse publicado series de casos en los que disminuyeron las cifras de mortalidad³⁹⁻⁴¹. El tratamiento empieza por identificar y retirar el fármaco responsable. Posteriormente, se realiza un tratamiento sintomático orientado a mejorar las alteraciones que vaya presentando el enfermo, un tratamiento modificador de la evolución de la enfermedad, mediante corticoides y otros medicamentos, con la finalidad de acortar la duración y gravedad de la necrosis epidérmica, y otros tratamientos sucesivos para acelerar la curación y prevenir secuelas futuras⁴².

Tratamiento oftalmológico

Todos los pacientes deben ser sometidos a revisiones oftalmológicas desde el inicio del cuadro. La gravedad inicial de la afectación ocular puede guardar relación con la aparición y gravedad de las secuelas, aunque estas pueden desarrollarse también en pacientes sin daño ocular durante la fase aguda. Al igual que con el tratamiento sistémico, no hay ningún fármaco u otras medidas terapéuticas que hayan demostrado prevenir la aparición de secuelas a largo plazo^{21,22}. Son necesarios estudios prospectivos y controlados en los que se evalúe la eficacia de la membrana amniótica y de fármacos inmunomoduladores, sistémicos y/o tópicos, que puedan disminuir la gravedad del daño ocular agudo y el riesgo de complicaciones tardías.

Tratamiento médico

De forma diaria, se deben limpiar los fondos de saco para impedir la formación de sinequias o liberar las que se estén formando. Se recomienda evitar colirios antibióticos, antiinflamatorios y lubricantes que tengan conservantes o fosfatos para minimizar el daño yatrogénico sobre la superficie ocular. La mayoría de pacientes va a requerir tratamiento lubricante crónico tópico debido a las secuelas en la superficie ocular.

Tratamiento quirúrgico: trasplante de membrana amniótica (TMA)

De Rötth utilizó membrana amniótica por primera vez en oftalmología en 1940 para la reparación de defectos conjuntivales, aunque fue a partir de 1990 cuando esta técnica se desarrolló de forma considerable⁴³⁻⁴⁵. En los últimos años, se han publicado diversos casos de patologías de la superficie ocular tratados con membrana amniótica, incluyendo la afectación ocular de la fase aguda del síndrome de Lyell, con resultados esperanzadores^{5,6,44,45}.

El TMA mejora el medio ambiente de la superficie ocular, facilitando mecanismos implicados en la renovación de las células epiteliales y

regeneración estromal, y modulando los niveles de citoquinas y factores de crecimiento^{46,47}. Se ha observado que el TMA permite la expansión de las células madre limbales residuales amenazadas por la inflamación persistente de la superficie ocular incluso después de la fase aguda⁴⁸. La utilidad terapéutica de la membrana amniótica deriva de sus propiedades mecánicas y biológicas. Facilita la migración de células epiteliales, la adhesión de células basales y la diferenciación del epitelio, por lo que desempeña un papel importante en la prevención de la apoptosis epitelial gracias a sus efectos antiinflamatorios y anticicatrización⁴⁹⁻⁵¹. El TMA como injerto temporal ha mostrado ser eficaz al reducir la inflamación y cicatrización conjuntival y favorecer la curación de úlceras conjuntivales y de la piel de los párpados adyacente al borde palpebral, con lo que evita deformidades como entropión y triquiasis^{5,52}. Los ojos operados con TMA desarrollan menos complicaciones corneales por microtraumas asociados al parpadeo.

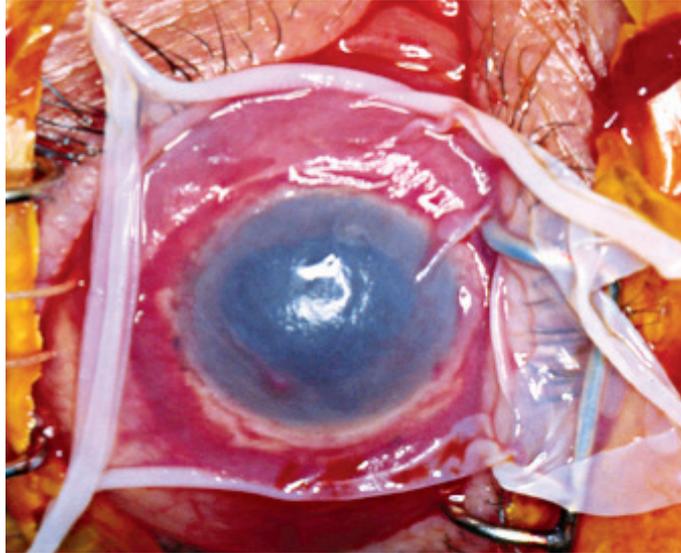
No se conoce con exactitud cuál debe ser el momento óptimo para realizar el TMA en pacientes con Lyell, aunque numerosos estudios sugieren que la intervención temprana mejora el éxito terapéutico, al igual que ocurre en otras patologías de la superficie ocular, como las quemaduras químicas^{21,22,51-53}.

Di Pascuale y colaboradores analizaron la importancia de las úlceras de la conjuntiva tarsal en la fase aguda como factor predictivo de la aparición de secuelas al inducir queratinización y cicatrización tarsal, procesos que se correlacionan con alteraciones corneales³⁰. Parece que el tratamiento precoz con TMA promueve con mayor rapidez la curación de las úlceras tarsales, con lo que se reduce la queratinización y cicatrización del tarso, así como la formación de simbléfaron en los fondos de saco, lo que reduciría el daño sobre la superficie ocular. Nuestros resultados coinciden con otras publicaciones en las que se observa que la intervención precoz con TMA puede expandir las células madre residuales del epitelio corneal, lo que disminuye la inflamación de la fase aguda, favorece la curación del epitelio y minimiza la cicatrización^{21,22}.

Otro motivo de controversia en la literatura es el modo en el que se debe colocar la membrana amniótica durante la cirugía con el fin de que ejerza el mayor efecto posible en los diferentes componentes de la superficie ocular. Al igual que en otros estudios publicados previamente, en nuestros pacientes la membrana amniótica cubrió la superficie corneal, conjuntiva bulbar, fondos de saco, conjuntiva tarsal, margen superior e inferior del borde palpebral y piel adyacente al borde libre de los párpados después de eliminar las pestañas y restos necróticos^{5,6,44,45} (fig. 21). Aunque se han empleado distintos métodos para estabilizar el TMA, en nuestro caso utilizamos un anillo de simbléfaron para mantener la membrana en el fondo de saco y evitar su desprendimiento temprano. Los injertos se adelgazaron de forma gradual y se desintegraron después de 7-8 días, lo que coincide con otros estudios publicados.

La evaluación, transcurridos 12 meses de la fase aguda en un estudio con 11 pacientes²¹, mostró que 8 de los pacientes tratados con tratamiento

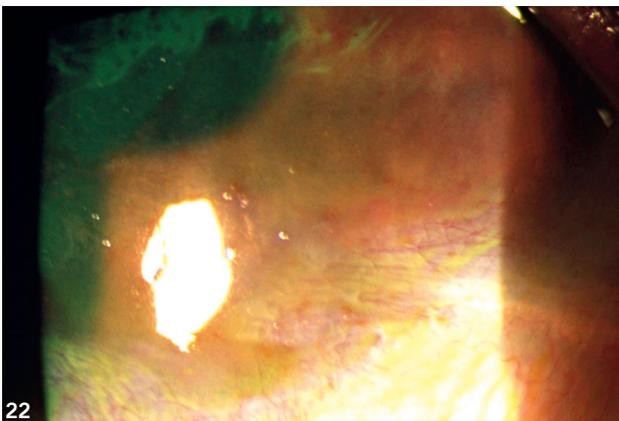
Figura 21.
Membrana amniótica
desplegada sobre la
superficie ocular



convencional desarrollaron secuelas graves (6 ojos presentaban simbléfaron, 2 ojos anquilobléfaron, 7 ojos triquiasis-distiquiasis, 5 ojos entropión cicatricial, 2 ojos ectropión cicatricial, 9 ojos queratinización del margen palpebral, 13 ojos oclusión parcial o total del punto lagrimal y 12 ojos metaplasia de los orificios de las glándulas de Meibomio) y el 83% de estos ojos precisó cirugía reparadora.

En otro estudio, con 5 pacientes tratados con TMA precoz durante la fase aguda²², solo 1 ojo (20%) requirió tratamiento quirúrgico para corregir los defectos palpebrales después de la cirugía inicial. A la luz de los resultados obtenidos, la utilización del TMA, en los casos con afectación grave de la superficie ocular durante la fase aguda del síndrome de Lyell, parece disminuir la frecuencia y gravedad de secuelas en la fase crónica de la enfermedad en comparación con la terapia convencional. La agudeza visual, la sintomatología general y los parámetros de análisis lagrimal fueron significativamente mejores en los pacientes tratados con TMA. En líneas generales, los resultados obtenidos en el grupo del TMA se asemejan a los de pacientes con afectación ocular inicial leve que fueron tratados con tratamiento convencional (fig. 22-23).

Figuras 22 y 23.
Neovascularización
corneal periférica y
defectos epiteliales
corneales 3 meses
después del TMA
(izquierda). Defectos
epiteliales 12 meses
después del TMA
(derecha)



En comparación con los pacientes tratados con terapia convencional, el TMA mejoró considerablemente el grado de metaplasia escamosa de las células epiteliales no secretoras en córnea (fig. 24-25) y conjuntiva, aumentando asimismo la densidad de células caliciformes en la conjuntiva de forma significativa después de un año de seguimiento ($105,5 \pm 7,6$ células/mm² en pacientes tratados con TMA frente a $42,1 \pm 16,5$ células/mm² en los pacientes con igual grado de afectación ocular en la fase aguda tratados con terapia convencional).

Figura 24. Citología corneal con metaplasia escamosa grado 3 a los 6 meses del TMA. Las células presentan una relación N:C de 1:10-12 con tinción citoplasmática metacromática. La celularidad es escasa y algunas células presentan núcleos dobles o picnóticos

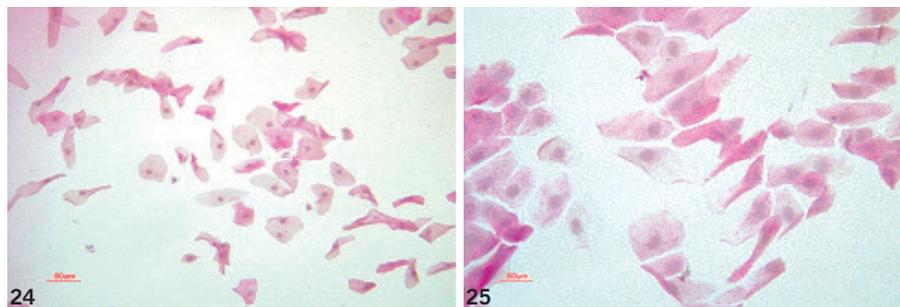


Figura 25. Citología corneal con metaplasia escamosa grado 2 a los 12 meses del TMA. Las células presentan una relación N:C de 1:6-8, con tinción citoplasmática eosinófila. La celularidad es moderada y apenas se aprecian alteraciones nucleares

En la práctica médica no está sistematizado en qué casos practicar el TMA. En general, su uso se reserva para aquellos casos en los que hay una afectación ocular grave al inicio de la enfermedad. A tenor de nuestros resultados, creemos que se puede ampliar la indicación del TMA a casos con menor afectación global en la fase aguda pero que presentan lesiones en conjuntiva tarsal, borde libre palpebral y/o retracción conjuntival, ya que, al igual que Di Pascuale y colaboradores, pensamos que estas lesiones son predictivas de secuelas cicatriciales. Los pacientes con borramiento precoz de los pliegues lacunares desarrollaron más frecuentemente complicaciones oculares graves, como simbléfaron, malposición del margen palpebral o triquiasis, independientemente del resto de afectación ocular en la fase aguda, por lo que es recomendable el TMA ante una retracción conjuntival temprana.

Conforme se publiquen nuevos estudios prospectivos se irán conociendo nuevos datos sobre el TMA, así como de otras terapias sistémicas y locales. Por el momento, existe cierta unanimidad en la literatura científica en que el TMA precoz ha demostrado ser eficaz al limitar las secuelas oculares de esta enfermedad, por lo que se ha dado un paso importante hacia un protocolo de actuación eficaz y consensuada en caso de afectación ocular por síndrome de Lyell.

Puntos clave

- 1** La exploración de la superficie ocular durante la fase aguda es obligatoria porque las secuelas oculares son la complicación más grave y frecuente en los supervivientes.

- 2** La afectación de la superficie ocular en la fase aguda es el principal factor de riesgo para el desarrollo de secuelas oculares.

- 3** Las alteraciones en las pruebas exploratorias dependen de la gravedad de la afectación ocular en la fase aguda, siendo el ojo seco la complicación más frecuente.

- 4** La retracción conjuntival es el factor predictivo más significativo de secuelas oculares.

- 5** Respecto a la citología, la metaplasia escamosa de las células epiteliales de la córnea y la conjuntiva depende de la afectación ocular en la fase aguda, en la que se produce una marcada afectación de la población de células caliciformes.

- 6** La realización precoz del TMA reduce la gravedad de la afectación ocular en la fase aguda y la frecuencia de secuelas con respecto al tratamiento convencional.

- 7** En pacientes con afectación ocular leve en la fase aguda recomendamos tratamiento con terapia convencional, mientras que en pacientes con afectación ocular moderada o grave aconsejamos realizar un TMA.

Bibliografía

1. Bastuji-Garin S, Rzany B et al. *Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme*. Arch Dermatol 1993; 129 (1): 92-6.
2. Ugburo AO, Temiye EO et al. *A 12-year retrospective study of non-burn skin loss (burn-like syndromes) at a tertiary burns unit in a developing country*. Burns 2008; 34 (5): 637-43.
3. Atiyeh BS et al. *Burn like syndromes*. Ann Burns Fire Disasters 1999; 12: 39-43.
4. Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP et al. *Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981-1985*. Arch Dermatol 1990; 126 (1): 37-42.
5. Roujeau JC, Stern RS. *Severe adverse cutaneous reactions to drugs*. N Engl J Med 1994; 331 (19): 1272-85.
6. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M et al. *ALDEN, an Algorithm for Assessment of Drug Causality in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Comparison With Case-Control Analysis*. Clin Pharmacol Ther 2010; 88 (1): 60-8.
7. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S et al. *Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992): structure and results of a population-based registry*. J Clin Epidemiol 1996; 49 (7): 769-73.
8. Franciotta D, Kwan P, Perucca E. *Genetic basis for idiosyncratic reactions to antiepileptic drugs*. Curr Opin Neurol 2009; 22 (2): 144-9.
9. Villada G, Roujeau JC, Clerici T et al. *Immunopathology of toxic epidermal necrolysis. Keratinocytes, HLA-DR expression, Langerhans cells, and mononuclear cells: an immunopathologic study of five cases*. Arch Dermatol 1992; 128 (1): 50-3.
10. Downey A. *Toxic epidermal necrolysis: Review of pathogenesis and management*. J Am Acad Dermatol 2012; 66 (6): 995-1003.
11. Abe R. *Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: soluble Fas ligand involvement in the pathomechanisms of these diseases*. J Dermatol Sci 2008; 52 (3): 151-9.
12. Chung WH, Hung SI. *Genetic markers and danger signals in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis*. Allergol Int; 59 (4): 325-32.

13. Rasmussen J. *Toxic epidermal necrolysis*. Med Clin North Am 1980; 64 (5): 901-20.
14. Gueudry J, Roujeau JC, Binaghi M et al. *Risk factors for the development of ocular complications of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis*. Arch Dermatol 2009; 145 (2): 157-62.
15. Revuz J, Penso D, Roujeau JC et al. *Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients*. Arch Dermatol 1987; 123 (9): 1160-5.
16. Goens J, Song M, Fondu P et al. *Haematological disturbances and immune mechanisms in toxic epidermal necrolysis*. Br J Dermatol 1986; 114 (2): 255-9.
17. García Doval I, Roujeau JC, Cruces Prado MJ. *Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson: clasificación y actualidad terapéutica*. Actas Dermosifiliogr 2000; 91: 541-51.
18. Le Cleach L, Delaire S, Boumsell L et al. *Blister fluid T lymphocytes during toxic epidermal necrolysis are functional cytotoxic cells which express human natural killer (NK) inhibitory receptors*. Clin Exp Immunol 2000; 119 (1): 225-30.
19. Paquet P, Jacob E, Damas P et al. *Analytical quantification of the inflammatory cell infiltrate and CD95R expression during treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis*. Arch Dermatol Res 2005; 297 (6): 266-73.
20. Yip LW, Thong BY, Lim J et al. *Ocular manifestations and complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an Asian series*. Allergy 2007; 62 (5): 527-31.
21. López-García JS, Rivas Jara L, García-Lozano CI, Conesa E, de Juan IE, Murube del Castillo J. *Ocular features and histopathologic changes during follow-up of toxic epidermal necrolysis*. Ophthalmology 2011; 118 (2): 265-71.
22. López-García JS, Rivas Jara L, García-Lozano CI, Conesa E, de Juan IE, Murube del Castillo J. *Amniotic membrane transplantation in the acute phase of patients with toxic epidermal necrolysis: histopathological changes and ocular surface features after one year follow-up*. Eur J Ophthalmol 2014 Sep-Oct; 24 (5): 667-75.
23. Power WJ, Ghoraishi M, Merayo-Llodes J et al. *Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis disease spectrum*. Ophthalmology 1995; 102 (11): 1669-76.
24. Kazmierowski JA, Wuepper KD. *Erythema multiforme: immune complex vasculitis of the superficial cutaneous microvasculature*. J Invest Dermatol 1978; 71 (6): 366-9.

- 25.** Wuepper KD, Watson PA, Kazmierowski JA. *Immune complexes in erythema multiforme and the Stevens-Johnson syndrome.* J Invest Dermatol 1980; 74 (5): 368-71.
- 26.** Harr T, French TE. *Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome.* Orphanet J Rare Dis; (5): 39.
- 27.** Sotozono C, Ueta M, Koizumi N et al. *New grading system for the evaluation of chronic ocular manifestations in patients with Stevens-Johnson syndrome.* Ophthalmology 2007; 114 (7): 1294-302.
- 28.** Roujeau JC, Phlippoteau C, Koso M et al. *Sjogren-like syndrome after drug-induced toxic epidermal necrolysis.* Lancet 1985; 1 (8429): 609-11.
- 29.** Yip LW, Thong BY, Tan AW et al. *High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of toxic epidermal necrolysis: a study of ocular benefits.* Eye (Lond) 2005; 19 (8): 846-53.
- 30.** Di Pascuale MA, Espana EM et al. *Correlation of corneal complications with eyelid cicatricial pathologies in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis syndrome.* Ophthalmology 2005; 112 (5): 904-12.
- 31.** Haber J, Hopman W, Gómez M et al. *Late outcomes in adult survivors of toxic epidermal necrolysis after treatment in a burn center.* J Burn Care Rehabil 2005; 26 (1): 33-41.
- 32.** Sabán J, País JR, Rodríguez JL et al. *Sjögren-like pluriglandular exocrine insufficiency after drug-induced toxic epidermal necrolysis.* Postgrad Med J 1991; 67: 195-7.
- 33.** Vitale S, Goodman LA, Reed GF et al. *Comparison of the NEI-VFQ and OSDI questionnaires in patients with Sjogren's syndrome-related dry eye.* Health Qual Life Outcomes 2004; 2: 44.
- 34.** López García JS, García-Lozano I, Martínez Garchitorena J. *A study of lacunar folds in relation to the etiology and severity of dry eye.* Arch Soc Esp Oftalmol 2004; 79: 169-75.
- 35.** Murube J, Rivas L. *Impression cytology on conjunctiva and cornea in dry eye patients establishes a correlation between squamous metaplasia and dry eye clinical severity.* Eur J Ophthalmol 2003; 13: 115-27.
- 36.** Vera LS, Gueudry J, Delcampe A et al. *In vivo confocal microscopic evaluation of corneal changes in chronic Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.* Cornea 2009; 28 (4): 401-7.

- 37.** Zhivov A, Stave J, Vollmar B et al. *In vivo confocal microscopic evaluation of langerhans cell density and distribution in the corneal epithelium of healthy volunteers and contact lens wearers.* Cornea 2007; 26 (1): 47-54.
- 38.** Foster CS, Fong LP, Azar D et al. *Episodic conjunctival inflammation after Stevens-Johnson syndrome.* Ophthalmology 1988; 95 (4): 453-62.
- 39.** Roujeau JC. *Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome): more than "acute skin failure".* Intensive Care Med 1992; 18 (1): 4-5.
- 40.** Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre J-P et al. *Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome).* J Am Acad Dermatol 1990; 23 (6 Pt 1): 1039-58.
- 41.** García Doval I, Bocquet H, Otero XL et al. *Toxic epydermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Does early withdrawal of the causative drug decrease the risk of death?* Arch Dermatol 2000; 136: 323-7.
- 42.** Kobayashi A, Shirao Y, Yoshita T et al. *Amniotic membrane transplantation in acute phase of toxic epidermal necrolysis with severe corneal involvement.* Ophthalmology 2006; 113 (1): 126-32.
- 43.** Tandon A, Cackett P, Mulvihill A et al. *Amniotic membrane grafting for conjunctival and lid surface disease in the acute phase of toxic epidermal necrolysis.* J Aapos 2007; 11(6): 612-3.
- 44.** John T, Foulks GN, John M et al. *Human amniotic membrane transplantation: past, present, and future.* Ophthalmol Clin North Am 2003; 16: 43-65.
- 45.** Dos Santos MS, Fairbanks D, Pedro EA et al. *Ocular surface reconstruction with amniotic membrane transplantation in chemical burn.* Adv Exp Med Biol 2002; 506: 1259-62.
- 46.** Shimazaki J, Yang HY, Tsubota K. *Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in patients with chemical and thermal burns.* Ophthalmology 1997; 104: 2068-76.
- 47.** Tseng SC, Espana EM, Kawakita T et al. *How does amniotic membrane work?* Ocular surface 2004; 2: 177-87.
- 48.** Koizumi NJ, Inatomi TJ, Sotozono CJ et al. *Growth factor mRNA and protein in preserved human amniotic membrane.* Curr Eye Res 2000; 20 (3): 173-7.
- 49.** Sonnenberg A, Calafat J, Janssen H et al. *Integrin alpha/beta 4 complex is located in hemidesmosomes, suggesting a major role in epidermal cell-basement membrane adhesion.* J Cell Biol 1991; 113: 907-11.

50. Grueterich M, Espana E, Tseng SC. *Connexin 43 expression and proliferation of human limbal epithelium on intact and denuded amniotic membrane*. Invest Ophthalmol Vis Sci 2002; 43: 63-71.

51. Shay E, Liang L, Sheda H et al. *Amniotic membrane transplantation as a new therapy for the acute ocular manifestations of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. Surv Ophthalmol 2009; 54 (6): 686-96.

52. Gregory, DG. *Treatment of acute Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using amniotic membrane: a review of 10 consecutive cases*. Ophthalmology; 118 (5): 908-14.

Monoprost®

Colirio en solución en envase unidosis

Latanoprost 50 microgramos/ml

NOMBRE DEL MEDICAMENTO: Monoprost 50 microgramos/ml colirio en solución en envase unidosis. **COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA:** 1 ml de colirio contiene 50 microgramos de latanoprost. Una gota contiene aproximadamente 1,5 microgramos de latanoprost. Excipientes con efecto conocido: 1 ml del colirio en solución contiene 50 mg de hidroxisteato de macroglicol 40 (aceite de ricino polioxil hidrogenado). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección *Lista de excipientes*. **FORMA FARMACÉUTICA:** Colirio en solución, en envase unidosis. La solución es ligeramente amarilla y opalescente. pH: 6,5-7,5. Osmolalidad: 250-310 mosmol/kg. **DATOS CLÍNICOS: Indicaciones terapéuticas:** Reducción de la presión intraocular elevada en pacientes con glaucoma de ángulo abierto e hipertensión ocular. **Posología y forma de administración:** Posología recomendada en adultos (incluidos pacientes de edad avanzada): La dosis terapéutica recomendada es de una gota en el (los) ojo(s) afectado(s) una vez al día. El efecto óptimo se obtiene si Monoprost se administra por la noche. La dosificación de Monoprost no debe exceder más de una vez al día, ya que se ha demostrado que una administración más frecuente reduce el efecto de disminución de la presión intraocular. Si se olvida de administrar una dosis, el tratamiento debe continuar con la administración de la siguiente dosis de la forma habitual. **Población pediátrica:** No se dispone de datos con Monoprost. **Forma de administración:** Vía oftálmica. Al igual que ocurre con cualquier otro colirio, se recomienda comprimir el saco lagrimal a la altura del canto medial (oclusión puntal) durante un minuto, con el fin de reducir una posible absorción sistémica. Esto debe realizarse inmediatamente después de la instilación de cada gota. Las lentes de contacto se deben retirar antes de la aplicación de las gotas, y se debe esperar al menos 15 minutos antes de volver a colocarlas. En el caso de estar utilizando más de un medicamento tóxico oftálmico, dichos medicamentos se deben administrar con un intervalo de al menos cinco minutos. Un envase unidosis contiene suficiente cantidad de colirio para tratar ambos ojos. Para un solo uso. Este medicamento es una solución estéril que no contiene conservantes. La solución contenida en un envase unidosis debe utilizarse para el tratamiento del (de los) ojo(s) afectado(s) inmediatamente tras su apertura. Dado que no se puede mantener la esterilidad tras la apertura del envase unidosis, tras la administración debe eliminarse inmediatamente el líquido sobrante. **Los pacientes deben ser instruidos:** para evitar el contacto de la punta del gotero con el ojo o párpados, para utilizar el colirio en solución inmediatamente tras la primera apertura del envase unidosis y a desecharlo tras su uso. **Contraindicaciones:** Hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquiera de los excipientes incluidos en la sección *Lista de excipientes*. **Advertencias y precauciones especiales de empleo:** Latanoprost puede cambiar gradualmente el color de los ojos al aumentar la cantidad de pigmento marrón en el iris. Antes de comenzar el tratamiento se debe informar a los pacientes de un cambio permanente en el color del ojo. El tratamiento unilateral puede resultar en una heterocromía permanente. Este cambio en el color de los ojos se ha observado fundamentalmente en pacientes con iris de coloración mixta, es decir, azul-marrón, gris-marrón, verde-marrón o amarillo-marrón. En ensayos realizados con latanoprost se ha observado que el comienzo del cambio tiene lugar normalmente durante los ocho primeros meses de tratamiento, raramente durante el segundo o tercer año, y no se ha observado más allá del cuarto año de tratamiento. La velocidad de progresión de la pigmentación del iris disminuye con el tiempo y se estabiliza a los cinco años. No se han evaluado los efectos del incremento de la pigmentación más allá de los cinco años. En un ensayo abierto, sobre la seguridad de latanoprost a 5 años, el 33% de los pacientes desarrolló pigmentación del iris (ver sección *Reacciones adversas*). El cambio de color del iris es muy ligero en la mayoría de los casos y con frecuencia no se observa clínicamente. La incidencia en los pacientes con iris de coloración mixta oscilaba entre un 7% y un 85%, observándose la incidencia más alta en los pacientes con iris amarillo-marrón. Este cambio no se ha observado en los pacientes que presentan un color de ojos azul homogéneo. En los pacientes con un color de ojos gris, verde o marrón homogéneo este cambio se ha observado sólo raramente. El cambio en el color de los ojos se debe a un aumento del contenido de melanina en los melanocitos del estroma del iris y no a un aumento en el número de melanocitos. Normalmente la pigmentación marrón presente alrededor de la pupila se extiende concéntricamente hacia la periferia de los ojos afectados, pero el iris entero o parte del mismo puede adquirir un color más marrón. Una vez interrumpido el tratamiento, no se ha observado un incremento posterior de la pigmentación marrón del iris. En los ensayos clínicos realizados hasta la fecha, este cambio no se ha asociado con ningún síntoma ni alteración patológica. Los nevus y las pecas del iris no se han visto afectados por el tratamiento. En los ensayos clínicos realizados no se ha observado una acumulación de pigmento en la malla trabecular, ni en ninguna otra parte de la cámara anterior. En base a la experiencia clínica obtenida durante 5 años, no se ha demostrado que el incremento de la pigmentación del iris produzca alguna secuela clínica negativa, por lo que el tratamiento con latanoprost puede continuar en el caso de que siga produciéndose una pigmentación del iris. No obstante, los pacientes deben ser monitorizados regularmente y si la situación clínica así lo aconseja, el tratamiento con latanoprost deberá ser interrumpido. Existe una experiencia limitada relativa al uso de latanoprost en los casos de glaucoma de ángulo cerrado crónico, de glaucoma de ángulo abierto en pacientes pseudofáquicos y de glaucoma pigmentario. No existe experiencia sobre la utilización de latanoprost en glaucoma inflamatorio y neovascular, en condiciones de inflamación ocular o en glaucoma congénito. Latanoprost ejerce muy poco efecto o ningún efecto sobre la pupila, pero no existe experiencia en los casos de ataques agudos de glaucoma de ángulo cerrado. Por consiguiente, en estos casos se recomienda utilizar latanoprost con precaución, hasta que se disponga de una mayor experiencia. Existen datos limitados sobre la utilización de latanoprost durante el periodo perioperatorio de la cirugía de cataratas. Latanoprost debe utilizarse con precaución en estos pacientes. Latanoprost debe utilizarse con precaución en los pacientes con antecedentes de queratitis herpética y debe evitarse su uso en los casos de queratitis activa por herpes simplex y en pacientes con antecedentes de queratitis herpética recurrente asociada específicamente con los análogos de las prostaglandinas. Se han notificado casos de edema macular (ver sección *Reacciones adversas*) principalmente en los pacientes afáquicos, en los pacientes pseudofáquicos con rotura de cápsula posterior o con lentes intraoculares de cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos para desarrollar edema macular cistoide (tales como retinopatía diabética y oclusión venosa retiniana). Latanoprost debe utilizarse con precaución en pacientes afáquicos, en pacientes pseudofáquicos con roturas en la cápsula posterior o con lentes intraoculares de cámara anterior, o en pacientes con factores de riesgo conocidos de desarrollar edema macular cistoide. En los pacientes con factores de riesgo conocidos de predisposición a la iritis y a la uveítis, latanoprost puede utilizarse pero con precaución. La experiencia en pacientes con asma es limitada, pero en la experiencia postcomercialización se han notificado casos de exacerbación de asma y/o disnea. Por lo tanto, hasta que se disponga de suficiente experiencia, los pacientes asmáticos deben ser tratados con precaución, ver también la sección *Reacciones adversas*. Se ha observado una decoloración de la piel periorbitaria, procediendo la mayor parte de las notificaciones de pacientes japoneses. La experiencia disponible hasta la fecha, muestra que la decoloración de la piel periorbitaria no es permanente, habiendo revertido en algunos casos en los que se

mantuvo el tratamiento con latanoprost. Latanoprost puede cambiar gradualmente las pestañas y el vello del párpado del ojo tratado y zonas circundantes; estos cambios incluyen el incremento de la longitud, del grosor, de la pigmentación y de la cantidad de pestañas y del vello palpebral, así como crecimiento desviado de las pestañas. Los cambios en las pestañas son reversibles una vez se interrumpe el tratamiento. Monoprost puede producir reacciones en la piel porque contiene hidroxisteato de macroglicol 40 (aceite de ricino polioxil hidrogenado). No hay disponibles actualmente estudios de seguridad a largo plazo con este excipiente. **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción:** No se dispone de datos definitivos de interacción con otros medicamentos. Se han notificado elevaciones paradójicas de la presión intraocular tras la administración oftálmica concomitante de dos análogos de prostaglandinas. Por ello, no se recomienda el uso de dos o más prostaglandinas, análogos de prostaglandinas o derivados de prostaglandinas. **Fertilidad, embarazo y lactancia:** **Embarazo:** No se ha establecido la seguridad de este medicamento en la utilización en mujeres embarazadas. Este medicamento posee efectos farmacológicos potencialmente peligrosos que pueden afectar al desarrollo del embarazo, al feto o al neonato. Por consiguiente, Monoprost no debe administrarse durante el embarazo. **Lactancia:** Latanoprost y sus metabolitos pueden excretarse en la leche materna, por lo que Monoprost no se debe administrar a mujeres en periodo de lactancia, o bien la lactancia deberá ser interrumpida. **Fertilidad:** No se ha detectado que latanoprost tuviera ningún efecto en la fertilidad masculina ni femenina en estudios realizados con animales (ver sección 5.3 *Datos preclínicos sobre seguridad*). **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han efectuado estudios respecto al efecto de este medicamento sobre la capacidad para conducir. Como ocurre con otros colirios, la instilación de gotas oftálmicas puede producir visión borrosa transitoria. Los pacientes no deben conducir o utilizar máquinas hasta que esa situación se haya resuelto. **Reacciones adversas. a) Resumen del perfil de seguridad:** La mayoría de las reacciones adversas están relacionadas con el sistema ocular. En un estudio abierto de seguridad de latanoprost a 5 años, el 33% de los pacientes desarrolló pigmentación del iris (ver sección *Advertencias y precauciones especiales de empleo*). Otras reacciones adversas oculares son, por lo general, transitorias y ocurren con la administración de la dosis. **b) Listado de reacciones adversas:** Los eventos adversos y sus frecuencias que se listan a continuación son las descritas para el producto de referencia. Las reacciones adversas se clasifican según su frecuencia, de la siguiente forma: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos de que se dispone). **Infecciones e infestaciones:** Frecuencia no conocida: Queratitis herpética. **Trastornos del sistema nervioso:** Frecuencia no conocida: Cefalea, mareo. **Trastornos oculares:** **Muy frecuentes:** Aumento de la pigmentación del iris; hiperemia conjuntival de leve a moderada; irritación ocular (escorzo, sensación de arenilla, prurito, dolor y sensación de cuerpo extraño); cambios en las pestañas y el vello del párpado (incremento de la longitud, del grosor, de la pigmentación y de la cantidad) (la mayoría de los casos se notificaron en población japonesa). **Frecuentes:** Erosiones epiteliales puntiformes transitorias, generalmente asintomáticas; blefaritis; dolor ocular; fotofobia. **Poco frecuentes:** Edema palpebral; ojo seco; queratitis; visión borrosa; conjuntivitis. **Raras:** Iritis/uveítis (la mayoría de notificaciones procedentes de pacientes con factores concomitantes predisponentes); edema macular; edema y erosiones corneales sintomáticas; edema periorbitario; crecimiento desviado de las pestañas, que en algunos casos provoca irritación ocular; hileria accesoria de pestañas situadas sobre la abertura de las glándulas de Meibomio (distiquiasis). **Muy raras:** Cambios periorbitales y de los párpados que dan lugar a una mayor profundidad del surco del párpado. **Frecuencia no conocida:** Quiste del iris. **Trastornos cardíacos:** **Muy raros:** Angina inestable. **Frecuencia no conocida:** Palpitaciones. **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:** **Raras:** Asma; exacerbación de asma y disnea. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:** **Poco frecuente:** Erupción cutánea. **Raras:** Reacción localizada en la piel de los párpados; oscurecimiento de la piel de los párpados. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:** Frecuencia no conocida: Mialgias, artralgias. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:** **Muy raros:** Dolor torácico. **c) Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:** No se aporta información. **d) Población pediátrica:** No hay datos disponibles con la formulación de Monoprost. **Notificación de sospechas de reacciones adversas:** Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificar.mes>. **Sobredosis:** Aparte de la irritación ocular y de la hiperemia conjuntival, no se conocen otros efectos adversos oculares debidos a una sobredosis de Monoprost. La siguiente información puede ser útil en caso de ingestión accidental de Monoprost: Un envase unidosis contiene 10 microgramos de latanoprost. Más del 90% se metaboliza por efecto de primer paso a través del hígado. La perfusión intravenosa de 3 microgramos/kg en voluntarios sanos produjo concentraciones plasmáticas medias 200 veces superiores a las obtenidas durante el tratamiento clínico, sin inducir síntomas, pero una dosis de 5,5 -10 microgramos/kg causó náuseas, dolor abdominal, vértigo, fatiga, sofoco y sudoración. En monos, el latanoprost se ha administrado por perfusión intravenosa en dosis de 500 microgramos/kg como máximo, sin producir efectos importantes sobre el sistema cardiovascular. La administración intravenosa de latanoprost a monos se ha asociado con la aparición de broncoconstricción transitoria. Sin embargo, en pacientes con asma bronquial moderada que recibieron una dosis de latanoprost tópico siete veces superior a la dosis clínica de Monoprost, no se indujo broncoconstricción. En caso de sobredosis con Monoprost, el tratamiento debe ser sintomático. **DATOS FARMACÉUTICOS: Lista de excipientes:** Hidroxisteato de macroglicol 40, sorbitol, carbómero 974P, macrogol 4000, edetato de disodio, hidróxido de sodio (para ajuste del pH), agua para preparaciones inyectables. **Incompatibilidades:** No procede. **Periodo de validez:** 2 años en el embalaje exterior. Tras la primera apertura del sobre: utilizar los envases unidosis dentro de los 7 días siguientes. Tras la primera apertura del envase unidosis: utilizar inmediatamente y desechar el envase unidosis después de utilizarlo. **Precauciones especiales de conservación:** Conservar por debajo de 25°C. Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección *Periodo de validez*. **Naturaleza y contenido del envase:** Cajas que contienen 1, 2, 6 o 18 sobres (polietileno/aluminio/copolímero o polietileno/aluminio/políéster), que contienen cada una 5 envases unidosis (LDPE) con 0,2 ml solución de colirio en solución. Las presentaciones contienen 5 (1x5), 10 (2x5), 30 (6x5) o 90 (18x5) envases unidosis. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envase. **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones:** Ninguna especial. **TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN: LABORATOIRES THEA, 12 RUE LOUIS BLERIOT, 63017 CLERMONT-FERRAND CEDEX 2, Francia. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO: Enero 2017. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN: MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA. Reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. **PRESENTACIÓN Y PRECIO:** Caja con 30 unidosis - PVP (IVA): 15,61€.**



GAMA DE HIGIENE PALPEBRAL



by  Thea

GAMA COMPLETA Y SIN CONSERVANTES

NUEVA TOALLITA
ahora más grande

LEPHANET®

- PRODUCTO SANITARIO -



12 toallitas
CN: 162871.8

30 toallitas
+ 12 GRATIS
CN: 246116.1

LEPHAGEL®

- COSMÉTICO -



Gel 30 g
CN: 157228.8

NUEVO TAPÓN
de seguridad
anti-manipulación

LEPHASOL®

- COSMÉTICO -



Solución 100 ml
CN: 268383.9



ESPECIALISTAS EN HIGIENE
Y CUIDADO PALPEBRAL

Lephanet® cumple con la legislación vigente de productos sanitarios. No utilizar en caso de alergia a alguno de los componentes. Se han notificado los siguientes acontecimientos adversos: sensación de quemazón o picor durante algunos minutos tras su uso, enrojecimiento o hinchazón de los párpados, reacciones alérgicas.

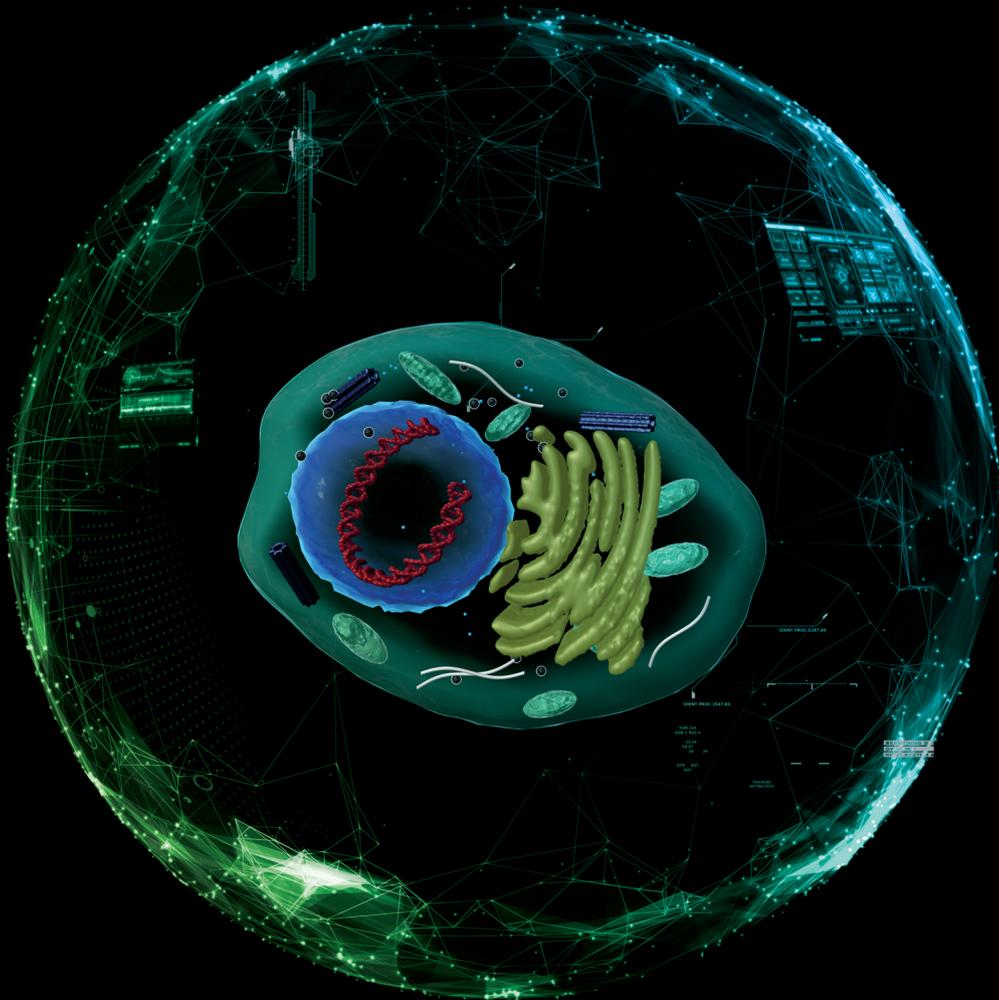
• OJO SECO MODERADO A GRAVE •

THEALOZDUO®

TREHALOSA 3% · HIALURONATO DE SODIO 0,15%

0% CONSERVANTES 0% FOSFATOS

De la OSMOPROTECCIÓN a la
BIOPROTECCIÓN



LAB-350-0417

Para más información puede consultar las instrucciones de uso de los productos en: laboratoriosthea.com.
Cumple con la legislación vigente de productos sanitarios. No utilizar en caso de alergia a alguno de los componentes.
Thealoz Duo: raros casos de irritación ocular moderada.

 Thea