



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**ETIOPATOGENIA DEL SÍNDROME
DE STEVENS-JOHNSON.**

T E S I S A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

C I R U J A N A D E N T I S T A

P R E S E N T A :

DELIA RAFAEL PANTALEÓN

**TUTOR: C.D. RODRIGO GUZMÁN ÁLVAREZ.
ASESORA: C.D. MARÍA ELENA VELÁZQUEZ ROMERO.**

MÉXICO, D. F.

MAYO 2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas

Tesis Digitales

Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©

PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

*Agradezco ante todo a Dios por haber existido por caminar siempre
junto a mí y darme fortaleza para vencer
las dificultades.*

*A mis padres que me han conducido por la vida con amor y
paciencia por que gracias a ellos hoy veo realizado uno de mis
mayores sueños y sé que también es el suyo.
Mis logros han sido también suyos y siempre inspirados en ustedes y
son la herencia más grande que pudiera recibir y por lo cual estaré
siempre agradecida.*

*En especial a mi madre por que jamás existirá una forma de
agradecerle todos los sacrificios, esfuerzos y desvelos. Su apoyo y
amor me han permitido salir adelante su ejemplo de fortaleza y
superación incansable me permitió siempre seguir adelante.*

*A mis hermanas y hermanos por su apoyo, amor y amistad
incondicional, por que sin él no hubiera sido posible nada.*

*Gracias a toda mi familia por creer en mí por permanecer siempre
conmigo hasta en mis horas grises y por hacerme sentir siempre su
apoyo*

*Por que gracias a su cariño, guía, confianza y fé he llegado a
realizar uno de los anhelos más grandes de mi vida,
Por que sin su apoyo en cada instante de mi vida no hubiera sido
posible la culminación de éste y muchos otros sueños. Por todo y más
gracias.*

*Agradezco muy en especial a la doctora María Elena Velázquez, al
doctor Rodrigo Guzmán y la doctora Luz del Carmen González por
su guía en este proyecto, gracias.*

ÍNDICE.	PÁG.
INTRODUCCIÓN.....	4
1. PIEL.....	6
1.1 Anatomía.....	6
1.2 Histología.....	13
1.3 Anexos cutáneos.....	16
1.4 Fisiología.	19
1.5 Lesiones en la piel.....	20
2. SISTEMA INMUNE.....	23
2.1 Inmunidad innata.....	24
2.2 Inmunidad adquirida.....	26
3. HIPERSENSIBILIDAD.....	32
3.1 Hipersensibilidad mediada por células.....	37
4. ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....	43
5. SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON.....	47
5.1 Etiología.....	48
5.1.1 Características de fármacos implicados.....	51
5.2 Patogenia.....	64
5.3 Manifestaciones clínicas.	80
5.4 Diagnóstico.....	91
5.4.1 Métodos de diagnóstico.....	92
5.4.2 Diagnóstico diferencial.....	95
5.5 Tratamiento.....	96
5.6 Pronóstico.....	104
6. CONCLUSIONES.....	108
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	110

INTRODUCCIÓN.

Las reacciones adversas a fármacos, pueden ser definidas como respuestas indeseables que ocurren a dosis aproximadamente normales, administradas con fines terapéuticos, diagnósticos o profilácticos y que aparecen dentro de un tiempo razonable después de la administración.

Algunas de estas reacciones están mediadas por mecanismos inmunológicos claramente establecidos, pero muchas se desarrollan por mecanismos aún no bien definidos. Algunas comprometen un sólo órgano y otras, componentes tisulares de varios órganos.

La alergia o hipersensibilidad a fármacos se refiere a una serie de síndromes clínicos en los cuales puede ser demostrada una respuesta inmunológica específica.

La piel es el órgano más frecuentemente afectado por las reacciones adversas a los medicamentos, ocurriendo lesiones cutáneas en el 2% de todos los tratamientos. Sin embargo, sólo un pequeño porcentaje de las reacciones cutáneas supone un riesgo vital o conduce a secuelas importantes. La baja frecuencia de estas reacciones hace poco probable que se detecten en los ensayos clínicos previos a la comercialización de los medicamentos.

La mayor parte de las erupciones producidas por los medicamentos son leves, pero el problema radica en que éstas pueden ser el inicio de reacciones severas. Se estima que 1 de cada 1.000 pacientes hospitalizados sufre una reacción cutánea grave a los medicamentos y alrededor de 3% de los eventos graves durante la hospitalización se debe a reacciones cutáneas medicamentosas.

Los síndromes cutáneos graves que pueden ser inducidos por medicamentos incluyen el síndrome de Stevens-Johnson.

Pese a su baja frecuencia, la importancia de este síndrome se debe a que pueden causar serias secuelas o llevar incluso a la muerte.

El papel que juega el cirujano dentista en la detección temprana de esta entidad es fundamental ya que existen signos y síntomas a nivel bucal y general que permiten identificar los casos potencialmente graves.

El conocimiento de las características de los fármacos que prescribimos, así como sus posibles reacciones adversas y una buena historia clínica es de vital importancia para la prevención del síndrome de Stevens-Johnson.

El objetivo de este trabajo es dar a conocer primeramente que existen reacciones de hipersensibilidad causada por fármacos mas allá de los que usualmente conocemos como en el caso de la penicilina, que pueden llegar a ser tan severos que pongan en riesgo la vida del paciente como se manifiesta en este síndrome.

Hasta este momento la patogenia no se encuentra aclarada totalmente. Sin embargo, algunos mecanismos inmunológicos y predisposiciones genéticas nos ayudan a entender en gran medida lo que ocurre en este síndrome.

1. PIEL.

Hace poco de mas de 100 años, el notable anatomopatólogo Rudolph Virchow comprendia la piel como una cubierta protectora para las vísceras internas, más delicadas y funcionalmente más sofisticadas. Después y durante el siglo siguiente, se consideraba que la piel era principalmente una barrera pasiva a la pérdida de líquidos y a la lesión mecánica. Durante las 3 últimas décadas, se ha demostrado que la piel es un órgano complejo en el que unas interacciones celulares y moleculares reguladas de modo muy preciso dirigen muchas respuestas cruciales en relación con nuestro medio ambiente. ⁴

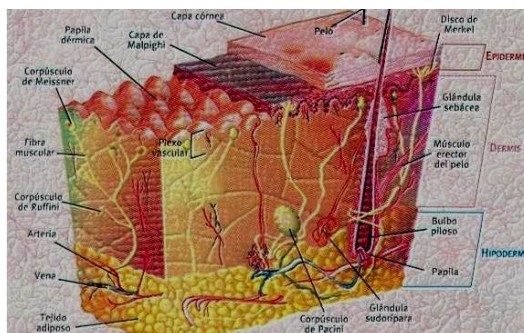


Fig. 1. Anatomía de la piel. ⁴

1.1 Anatomía.

La piel forma la cubierta externa del cuerpo y es su órgano más grande ya que alcanza del 15 al 20% de su masa total. Esta constituida por dos estratos principales del superficial al profundo son: **EPIDERMIS Y DERMIS**.

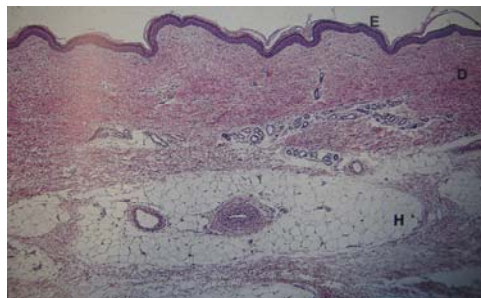


Fig.2 La piel esta formada por dos capas: una superficial, la epidermis (E) y otra profunda, la dermis (D). ⁵

Epidermis.

Compuesta por epitelio estratificado plano queratinizado que crece constantemente pero mantiene su espesor normal por el proceso de descamación.

En la epidermis se pueden identificar cuatro estratos bien definidos.

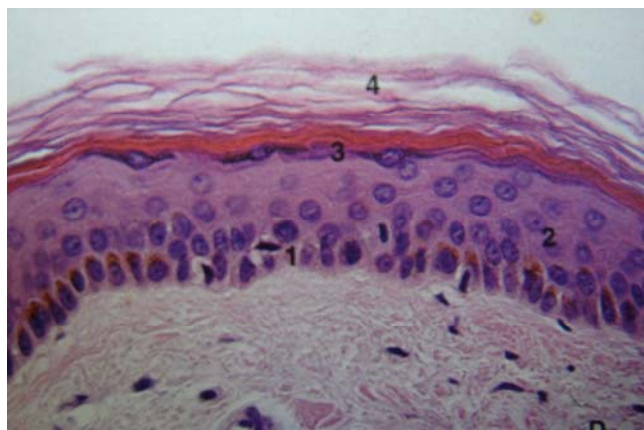


Fig. 3. La epidermis esta formada por el estrato basal (1), espinosos (2), granuloso (3), y córneo (4).⁵

En el caso de la piel gruesa hay un quinto estrato. Desde la profundidad hasta la superficie los estratos son:

➤ **Estrato basal.**

También llamado germinativo. Por la presencia de células madre de la epidermis que dan origen a nuevas células, los queratinocitos.

Las células son pequeñas y cúbicas o cilíndricas bajas. Tienen una cantidad menor de citoplasma que las células del estrato que está justo encima; en consecuencia, sus núcleos están más juntos. Los núcleos muy juntos, en combinación con el citoplasma basófilo de estas células, le imparten una basofilia pronunciada al estrato espinoso. Las células basales también

contienen en su citoplasma cantidades variables de melanina que es transferida desde los melanocitos vecinos dispersos en este estrato celular. Conforme se originan por división mitótica en este estrato, los nuevos queratinocitos se desplazan hacia el siguiente estrato, con lo que inician su proceso de migración hacia la superficie. Este proceso se termina cuando la célula se convierte en una célula queratinizada madura que al final se descama de la superficie.

➤ **Estrato espinoso.**

También llamado de células espinosas por el aspecto microscópico óptico característico de sus componentes celulares que tienen proyecciones cortas que se extienden de una célula a otra.

El estrato espinoso tiene por lo menos varias células de espesor. Sus células son más grandes que las del estrato basal. Conforme maduran y se desplazan hacia la superficie, las células aumentan de tamaño y se adelgazan en un plano paralelo al superficial.

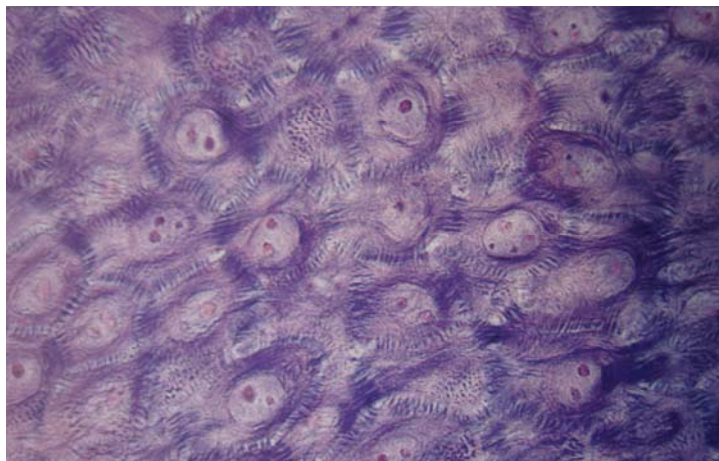


Fig. 4. Estrato espinoso de la epidermis. Nótese los falsos puentes citoplasmáticos que extienden entre las células.⁵

➤ **Estrato granuloso.**

Cuyas células contienen abundantes gránulos que se tiñen intensamente. Es la capa más superficial de la porción no queratinizada de la epidermis. Este estrato tiene una a tres células de espesor. Las células poseen abundantes gránulos de queratohialina. Este gránulo contiene proteínas ricas en cistina e histidina, las cuales son las precursoras de la proteína filagrina que aglomera los filamentos de queratina presentes dentro de las células cornificadas del estrato córneo.

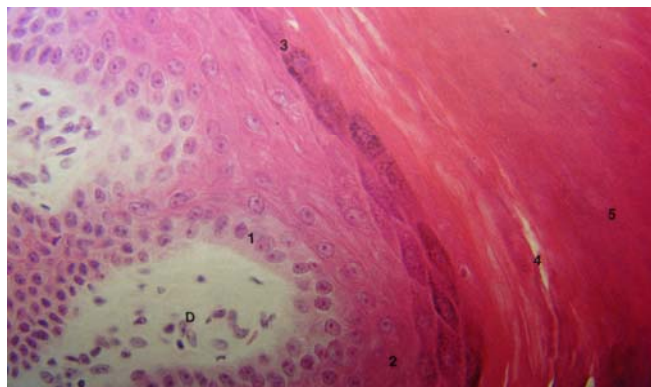


Fig. 5. Estrato formado de dos a tres capas de células caracterizadas por presentar abundantes gránulos de queratohialina.⁵

➤ **Estrato lúcido.**

Restringido en la piel gruesa y considerado una subdivisión del estrato córneo. Este estrato muy refráctil contiene células eosinófilas en las que el proceso de queratinización está bastante avanzado.

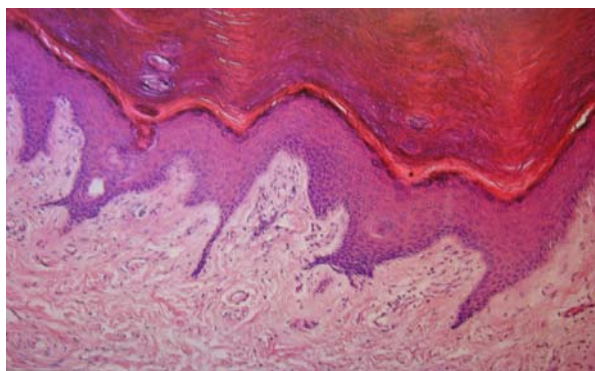


Fig. 6. Estrato lúcido formado por células anucleadas. ⁵

El núcleo y las organelas citoplasmáticas se destruyen y desaparecen conforme la célula se llena gradualmente de queratina.

➤ **Estrato córneo.**

Compuesto por células queratinizadas, por lo general, hay una transición brusca entre las células nucleadas del estrato granuloso y las células anucleadas, planas y desecadas del estrato córneo.

Las células del estrato córneo son las más diferenciadas de la epidermis. Pierden su núcleo y sus organelas citoplasmáticas y se llenan casi por completo de filamentos de queratina. La gruesa membrana plasmática de éstas células queratinizadas cornificadas está cubierta por fuera, en la porción más profunda de este estrato, por una capa extracelular de lípidos

que forman el componente principal de la barrera contra el agua en la epidermis.

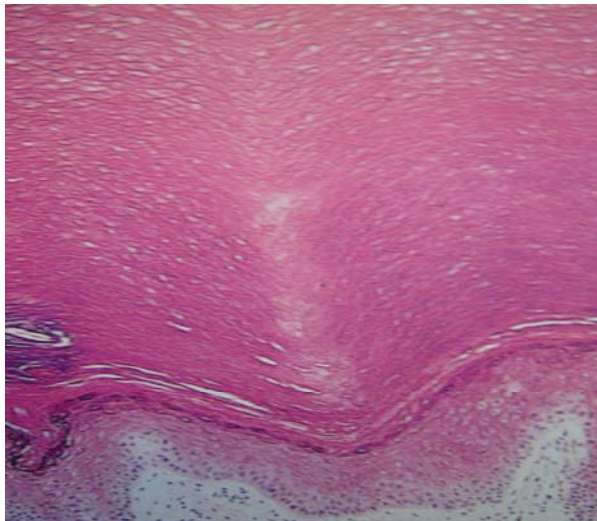


Fig. 7. Capa córnea de la piel plantar humana. ⁵

Dermis.

Compuesta por tejido conjuntivo denso que provee sostén mecánico, resistencia y espesor a la piel.

La adherencia de la epidermis a la dermis está potenciada por un aumento de la interfaz entre los dos tejidos.

Los cortes de la piel perpendiculares a la superficie dejan ver abundantes evaginaciones digitiformes de tejido conjuntivo, llamadas papilas dérmicas.

Las papilas se complementan con lo que parecen ser proyecciones similares de la epidermis, llamadas crestas epidérmicas o redes de crestas epidérmicas que se hunden en la dermis.

En los sitios donde la tensión mecánica a la que está sometida la piel es mayor, las crestas epidérmicas son mucho más profundas (el epitelio es mucho más grueso) y las papilas dérmicas son mucho más largas y están

más juntas, lo cual crea una interfaz más extensa entre la dermis y la epidermis.

Las crestas dérmicas tienen la tendencia a adquirir una disposición paralela, con las papilas dérmicas ubicadas entre ella. Las crestas forman un modelo distintivo que es genéticamente singular en cada persona y se refleja en los surcos y pliegues epidérmicos que se ven en la superficie cutánea (dermatoglifos); estos dermatoglifos son el fundamento del uso de las huellas dactilares o plantares para identificar a una persona.⁵



Fig. 8. Dermatoglifos, huella impresa en la palma de las manos⁶

La dermis está compuesta por dos capas: la dermis papilar y la dermis reticular.

La dermis papilar, la más superficial, consiste en tejido conjuntivo laxo ubicado justo debajo de la epidermis. Los haces de fibras colágenas de esta parte de la dermis no son tan gruesos como los de la porción profunda. Esta delicada red colágena contiene con predominación moléculas de colágeno tipo I y tipo III. De modo similar, las fibras elásticas son filiformes y se organizan en una red irregular.

La dermis papilar es relativamente delgada e incluye la sustancia de las papilas y las crestas dèrmicas. La dermis reticular es profunda con respecto a la dermis papilar.

Aunque su espesor varía en diferentes partes de la superficie corporal, siempre es bastante más gruesa y contiene menos células que la dermis papilar. Se caracteriza por tener haces irregulares gruesos de fibras de colágenas en su mayoría de tipo I y fibras elásticas mucho menos delicadas. Las fibras colágenas y elásticas no están orientadas al azar sino que forman las líneas regulares de tensión de la piel que se conocen con el nombre de líneas de Langer. Las incisiones cutáneas paralelas a las líneas de Langer cuando se curan dejan cicatrices menos prominentes.

1.2. Histología.

Células de la epidermis.

Las células de la epidermis pertenecen a cuatro tipos celulares diferentes:

-  Queratinocitos
-  Células de Langerhans.
-  Melanocitos
-  Células de Merkel.

Queratinocitos.

Es el tipo celular predominante de la epidermis. Estas células se originan en el estrato epidérmico basal. Al abandonar este estrato los queratinocitos pasan a cumplir dos actividades esenciales:

Producen queratina, la principal proteína estructural de la epidermis. La queratina constituye casi el 85% de los queratinocitos diferenciados por completo.

Participan en la formación de la barrera contra el agua de la epidermis.

Además, son sitios principales para la biosíntesis de moléculas solubles (citocinas), que son importantes en la regulación de las células epidérmicas adyacentes así como de las células de la dermis.

En la parte más superficial del estrato espinoso, los ribosomas libres dentro de los queratinocitos comienzan a sintetizar gránulos de queratohialina que se convierte en la característica distintiva de las células del estrato granuloso. Los gránulos de queratohialina contienen las dos principales proteínas asociadas con los filamentos intermedios: *filagrina* y *trichohialina*. La parición de los gránulos y la expresión de filagrina en los queratinocitos con frecuencia se utilizan como marcador clínico de la iniciación de la etapa final de la apoptosis.

Conforme la cantidad aumenta, el contenido de éstos se libera hacia el citoplasma del queratinocito. La filagrina y la trichohialina funcionan como promotoras de la aglomeración de los filamentos de queratina en tonofibrillas, lo cual inicia la conversión de las células granulosas en células cornificadas. Este proceso recibe el nombre de queratinización y ocurre en 2 a 6 horas, el tiempo que tarda la célula en abandonar el estrato granulosos y entrar en el estrato córneo. Las fibrillas de queratina que se forman en este proceso son de queratina blanda, a diferencia de la queratina dura del pelo y las uñas.

Melanocitos.

El *melanocito* epidérmico es una célula dendrítica que está dispersa entre las células del estrato basal. Se denominan dendríticas al cuerpo celular redondeado que se sitúa en el estrato basal y emite prolongaciones largas entre los queratinocitos del estrato espinoso.

Ni las prolongaciones ni el cuerpo celular establecen uniones desmosómicas con los queratinocitos vecinos.

Los melanocitos conservan la capacidad de replicarse durante toda su vida, aunque a un ritmo mucho más lento que los queratinocitos, con lo que se mantiene la unidad melanoepidérmica.

Los melanocitos de la epidermis son células responsables de la producción de un pigmento pardo (melanina) que representa una pantalla endógena importante frente a la radiación ultravioleta no ionizante.

Células de Langerhans.

Las *células de Langerhans* son células presentadoras del antígeno de aspecto dendrítico que están en la epidermis. Captan y presentan antígenos que entran a través de la piel. Las células de Langerhans no establecen uniones desmosómicas con los queratinocitos vecinos.

Como los macrófagos, las células de Langerhans expresan las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I y II, así como receptores para la inmunoglobulina G (IgG). Estas células también expresan receptores para el componente C3b del complemento y cantidades fluctuantes de moléculas CD1a. En su papel de célula presentadora de antígenos en la piel y su transporte hacia los ganglios linfáticos.

Células de Merkel.

Las *células de Merkel* residen en el interior de la capa de células basales, aunque su función en los humanos permanece sin aclarar, las células de Merkel pueden servir como mecanorreceptores o pueden proporcionar una función neuroendocrina en la piel.

1.3. Anexos cutáneos.

Los anexos cutáneos derivan de proliferaciones en profundidad que surgen del epitelio epidérmico durante el desarrollo embrionario y comprenden las siguientes estructuras:

- ❖ Folículos pilosos y su producto, los pelos.
- ❖ Glándulas sebáceas y su producto, el unto sebáceo.
- ❖ Glándulas sudoríparas ecrinas y su producto, el sudor.
- ❖ Glándulas sudoríparas apocrinas y su producto mixto.
- ❖ Uñas, que están formadas por queratina dura y sirven como protección.

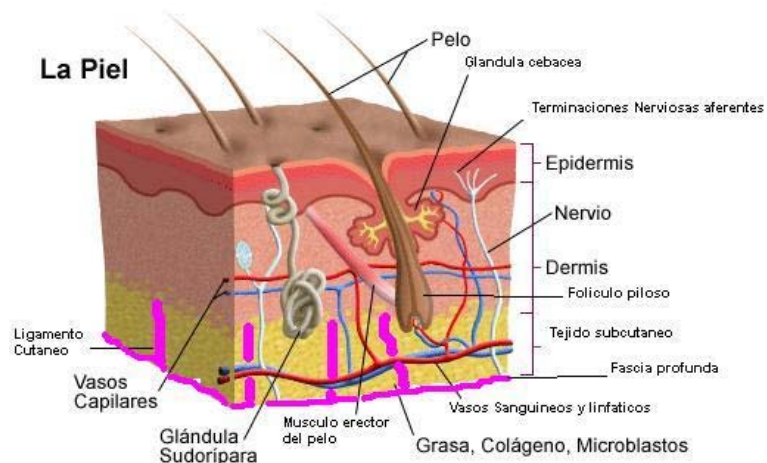


Fig. 9. Anexos cutáneos. ⁴

❖ **Folículo piloso y pelo.**

Los *folículos pilosos* y los *pelos* están distribuidos por casi toda la superficie del cuerpo; la distribución del pelo está influida en un grado considerable por las hormonas sexuales.

El folículo piloso tiene a su cargo la producción y el crecimiento de un pelo. La coloración del pelo está dada por el contenido y el tipo de melanina que éste posee.

❖ **Glándulas sebáceas.**

Secretan el sebo que cubre la superficie del pelo y la piel.

Se originan como brotes de la vaina radicular externa del folículo piloso y suele haber varias glándulas por folículo. La sustancia oleosa sintetizada por la glándula, que se denomina *sebo*, es el producto de una secreción holocrina. La célula entera produce y se llena de lípidos mientras que al mismo tiempo sufre una muerte celular programada (apoptosis) conforme el producto graso se acumula y reemplaza el citoplasma.

❖ **Glándulas sudoríparas.**

Las glándulas sudoríparas se clasifican según su estructura y la índole de su secreción. Así se reconocen dos tipos de glándulas sudoríparas:

❖ **Glándulas sudoríparas ecrinas.**

Están distribuidas en toda la superficie del cuerpo con excepción del borde libre de los labios y ciertas partes de los genitales externos. Son glándulas tubulares simples enrolladas (glomerulares) que regulan la temperatura corporal.

❖ **Glándulas sudoríparas apocrinas.**

Están limitadas a la axila, la areola y el pezón de la glándula mamaria, la región perianal y los genitales externos. Las *glándulas ceruminosas* del conducto auditivo externo y las *glándulas de Moll* en los párpados también son glándulas de tipo apocrino.

❖ **Uñas.**

Son placas de células queratinizadas que contiene queratina dura. Las uñas de los bordes de las manos y de los dedos de los pies, que con mayor propiedad se denominan *placas ungulares*, son láminas queratinizadas curvas que descansan sobre los *lechos ungulares*. El lecho ungular consiste en células epiteliales que son continuas con el estrato basal y el estrato espinosos de la epidermis.

La porción proximal de la uña, la *raíz ungular*, está oculta por un pliegue de la epidermis y cubre las células de la zona germinativa o *matriz*.

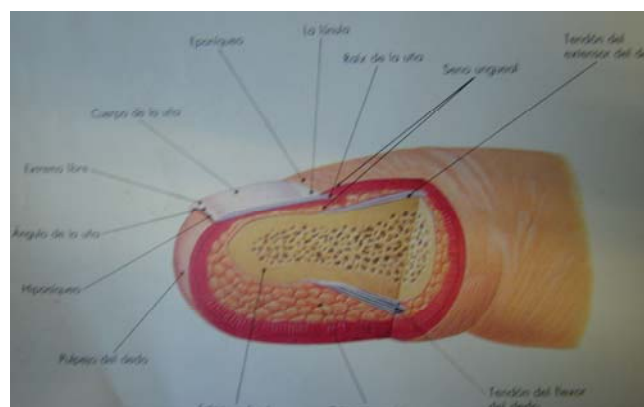


Fig. 10. Sección longitudinal de un dedo. ⁶

Las *glándulas sudoríparas* defienden frente a variaciones perjudiciales en la temperatura corporal, y los *folículos pilosos*, además de fabricar los tallos

pilosos, albergan depósitos protegidos de células madre epiteliales capaces de regenerar las capas cutáneas superficiales que han sido desestructuradas por diversos agentes hostiles tanto internos como externos. Las células dérmicas especializadas (*dendrocitos*) probablemente están fabricadas para la presentación del antígeno, así como la producción de moléculas (p.ej., factor XII) capaces de coordinar el ensamblaje de complejos macromoleculares importantes en los estadios iniciales de la cicatrización de las heridas que afectan a las capas cutáneas más profundas.

Los desequilibrios en los factores que afectan a la delicada homeostasis que existe entre las células cutáneas pueden dar lugar a diversas afecciones.

Los agentes ingeridos como fármacos pueden causar una enorme cantidad de erupciones o exantemas.

1.4 Fisiología.

La piel y sus anexos forman un órgano complejo compuesto por muchos tipos celulares diferentes. La diversidad de estas células y la capacidad de actuar en conjunto proveen una serie de funciones que le permiten al sujeto enfrentarse con el medio ambiente externo. Las principales funciones de la piel son:

- Actúa como **barrera protectora** contra agentes físicos, químicos y biológicos del medio externo (p. ej., barrera mecánica, barrera de permeabilidad, barrera ultravioleta).
- Provee **información inmunológica** obtenida durante el procesamiento antigénico a las células efectoras adecuadas del tejido linfático.

- Participa en la **homeostasis** al regular la temperatura corporal y la pérdida de agua.
- Desempeña **funciones endocrinas** al secretar hormonas, citocinas y factores de crecimiento y al convertir moléculas precursoras en las moléculas maduras con actividad hormonal (vitamina D).
- Interviene en la **excreción** a través de la secreción exocrina de las glándulas sudoríparas ecrinas y apocrinas y de las glándulas sebáceas.⁵

1.5. Lesiones en la piel.

Las lesiones cutáneas elementales (máculas, pápulas, vesículas, placas, etc.) son los hallazgos fundamentales que orientan hacia el diagnóstico clínico. Para poder leer palabras es necesario reconocer las letras; para leer la pila es necesario reconocer las lesiones elementales.

Para arribar a un diagnóstico diferencial es necesario saber qué representan las lesiones elementales y conocer la forma en la que se comportan, organizan y distribuyen; cuándo ocurren en forma simultánea y cómo evolucionan.

Al principio la identificación del tipo de lesión primaria es suficiente para establecer el diagnóstico, pero en muchos otros casos se debe observar la evolución de cada lesión o de la erupción en su conjunto para poder identificar un patrón diagnóstico.

- ✓ **Mácula.** Lesión circunscrita de hasta 5 mm de diámetro caracterizada por ser lisa que se suele distinguir de la piel circundante por su coloración.

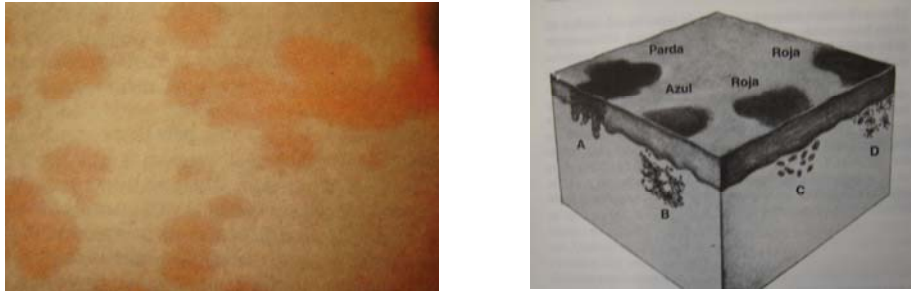


Fig. 11 Mácula, representación clínica y esquemática. ⁷

- ✓ **Vesícula y ampollas.** La vesícula es una lesión circunscrita y elevada rellena de líquido. Con frecuencia las paredes de las vesículas son tan delgadas que se vuelven translúcidas y dejan ver el suero, linfa, la sangre o el líquido extracelular. Una vesícula cuyo diámetro es mayor de 0.5 cm se denomina ampolla.

Las vesículas se forman como consecuencia del desdoblamiento de la piel en diversos niveles; esta separación puede tener lugar en el interior de la epidermis (vesiculación intraepidérmica) o en la interfaz dermoepidérmica o debajo de ella (vesiculación subepidérmica).

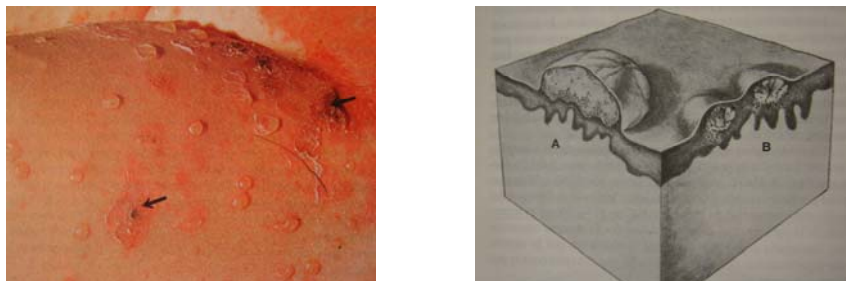


Fig. 12. Vesículas y ampollas son los términos técnicos que se utilizan para designar a las flictenas ⁷

- ✓ **Pápula.** Lesión elevada pequeña y sólida, mide en general menos de 0.5 cm de diámetro; la mayor parte de esta lesión se proyecta por encima del plano de la piel circundante.

Las pápulas pueden presentar diferentes configuraciones y ser puntiagudas, en forma de cúpula o planas.

El color también contribuye a la diferenciación de las lesiones papulares; existen pápulas rojas, lesiones violáceas, amarillentas, hemorrágicas o necróticas, y purpúricas.

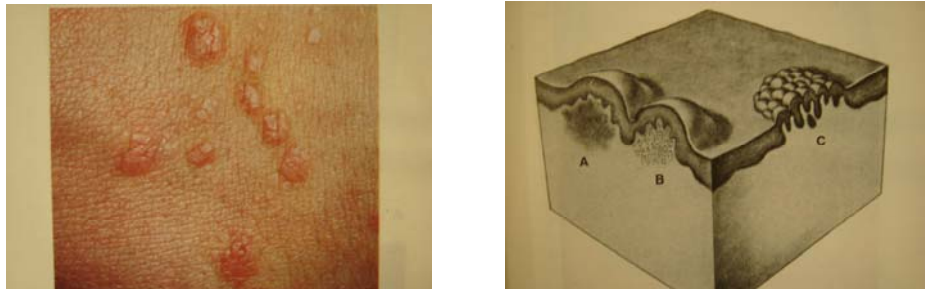


Fig.13. Se observan múltiples pápulas coalescentes bien delimitadas de varios tamaños. ⁷

- ✓ **Úlcera.** Es denominado un “agujero en la piel” a raíz de la destrucción de la epidermis y, al menos, de la dermis superior (papila). ⁷

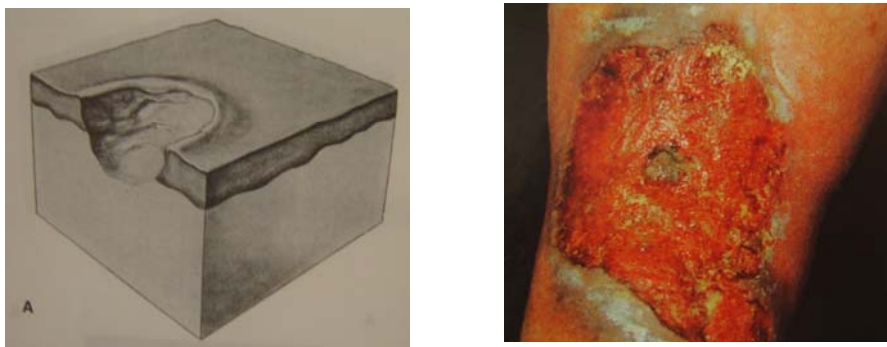


Fig. 14. Dibujo esquemático (A) de una úlcera, defecto resultante luego de la remoción o destrucción de un área de la dermis. Fotografía clínica (B) úlcera con base roja y granulante bordes bien delimitados. ⁷

2. SISTEMA INMUNE.

Uno de los tres grandes sistemas de control de la homeostasis es el sistema inmune. Su función es mantener la integridad antigénica del organismo destruyendo toda célula o partícula no identificada como propia. Para ello el sistema inmune debe poseer la habilidad de reconocer un amplio repertorio de sustancias, partículas y microorganismos (para diferenciarlos de las células propias) y montar una respuesta capaz de contenerlos y destruirlos.⁸

Nuestro sistema inmunitario posee herramientas de empleo inmediato (inmunidad innata inespecífica o natural) pero a otras hay que elaborarlas (inmunidad adaptativa, específica o adquirida).

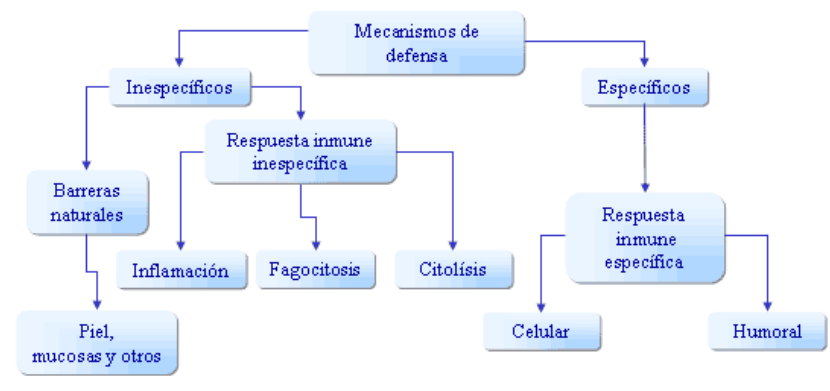


Fig. 1. Mecanismos inmunológicos.



Fig. 2. Principales componentes del sistema inmune.

2.1 Inmunidad innata.

La inmunidad innata es un sistema compuesto por cuatro tipos de barreras de defensa: anatómica, fisiológica, fagocítica e inflamatoria.

Las barreras físicas y anatómicas que previenen la entrada de patógenos son una primera línea de defensa del organismo contra la infección. En esta categoría se incluye la piel y la superficie de las mucosas, toda vez que son barreras eficaces para la entrada de la mayor parte de los microorganismos.

La conjuntiva y el aparato digestivo, respiratorio y urogenital están recubiertos por mucosas, no por la piel seca protectora que recubre el exterior del cuerpo. Estas membranas consisten en una capa epitelial externa y otra subyacente de tejido conjuntivo.

La saliva, las lágrimas y las secreciones mucosas actúan para eliminar por lavado posibles invasores y asimismo contienen sustancias antibacterianas o antivirales.

Las barreras fisiológicas que contribuyen a la inmunidad innata incluyen temperatura, pH y varias moléculas solubles y relacionadas con las células.

Una diversidad de factores solubles interviene en la inmunidad innata, entre ellos las proteínas solubles lisozima, interferón y complemento. La *lisozima*, es una enzima hidrolítica que se encuentra en las secreciones mucosas y lagrimales, puede segmentar la capa de peptidoglicanos de la pared bacteriana. El *interferón* comprende un grupo de proteínas producidas por células infectadas por virus. Entre las múltiples funciones de los interferones se encuentra la capacidad para unirse a células cercanas e inducir un estado antiviral generalizado.

El *complemento* es un grupo de proteínas séricas que circulan en estado inactivo. Múltiples mecanismos inmunitarios específicos e inespecíficos pueden convertir las formas inactivas de las proteínas del complemento en un estado activo con la capacidad de dañar las membranas de microorganismos patógenos, sea que destruyan o se facilite su eliminación. Otro mecanismo innato de defensa importante es la ingestión de material particulado extracelular por *fagocitosis*. En la fagocitosis se expande la membrana plasmática de la célula alrededor del material particulado, que puede incluir microorganismos patógenos completos, para formar grandes vesículas llamadas *fagosomas*. Casi la totalidad de fagocitosis la llevan a cabo células especializadas, como los monocitos y neutrófilos sanguíneos y los macrófagos titulares.

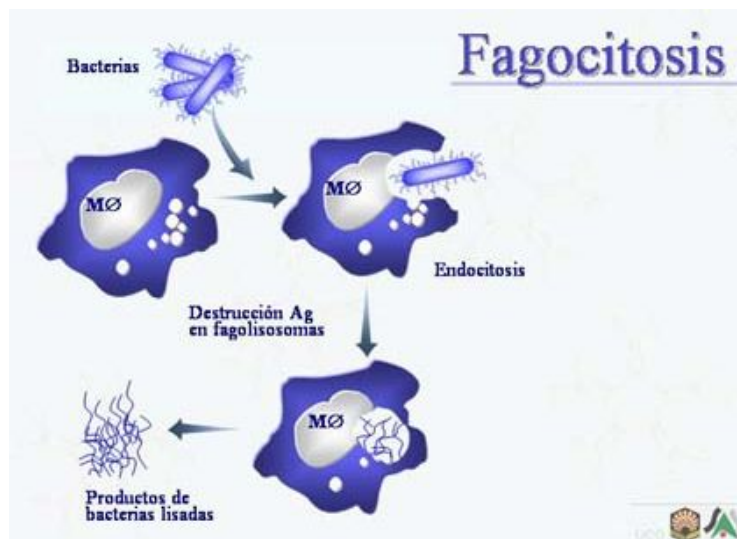


Fig. 3. Esquema de la fagocitosis.

La inflamación representa una compleja secuencia de fenómenos que estimulan reacciones inmunitarias. Existen cinco signos cardinales de la inflamación: rubor, tumor, calor, dolor y pérdida de la función.

Uno de los principales mediadores de la respuesta inflamatoria es la *histamina*, una sustancia química que libera varias células en respuesta a una lesión tisular. La histamina se une a receptores capilares y vénulas cercanas provocando vasodilatación y mayor permeabilidad.⁹

2.2 Inmunidad adquirida.

La inmunidad adquirida se basa principalmente en dos tipos celulares: **los linfocitos T y los B.**

Ambos derivan de la médula ósea, pero los linfocitos T maduran en el timo. Si bien tienen funciones distintas hay características comunes:

- ✓ Pueden recircular (pasar de la circulación a los tejidos y volver por una vía linfática).
- ✓ Poseen receptores capaces de reconocer el antígeno (especificidad); el complejo receptor B (BCR) y el complejo receptor T (TCR), para los linfocitos B y T, respectivamente.
- ✓ Presentan proliferación clonal cuando se activan (se producen clones de las células activadas).
- ✓ Presentan memoria, lo que determina que la respuesta inmune sea más rápida y de mayor magnitud ante la segunda entrada del patógeno.

La inmunidad adquirida genera agentes especializados para cada tipo de antígeno en particular.

Para el sistema inmune específico, los antígenos son las señas particulares del criminal al que puede identificar. El reconocimiento del antígeno puede desencadenar una respuesta o no. Cuando lo hace, el antígeno se denomina inmunógeno.

En algunos casos los antígenos necesitan alguna sustancia que actúe como transportadora para desencadenar una respuesta inmune, de esta manera se convierte en inmunógeno. Los transportadores muchas veces pueden ser proteínas normales presentes en nuestro organismo.

Los sistemas de reconocimiento están compuestos por receptores específicos ubicados sobre la superficie del linfocito.

Existen diferencias entre los sistemas de reconocimiento de los linfocitos B y T. Por ejemplo:

- El BCR está constituido por moléculas de anticuerpos capaces de reconocer como antígenos casi todo tipo de moléculas.
- En cambio, TCR es más selectivo y sólo es capaz de reconocer moléculas de naturaleza peptídico que se encuentren encastradas sobre otras moléculas especiales, denominadas moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH), estas moléculas se encuentran en casi todas las células del organismo.

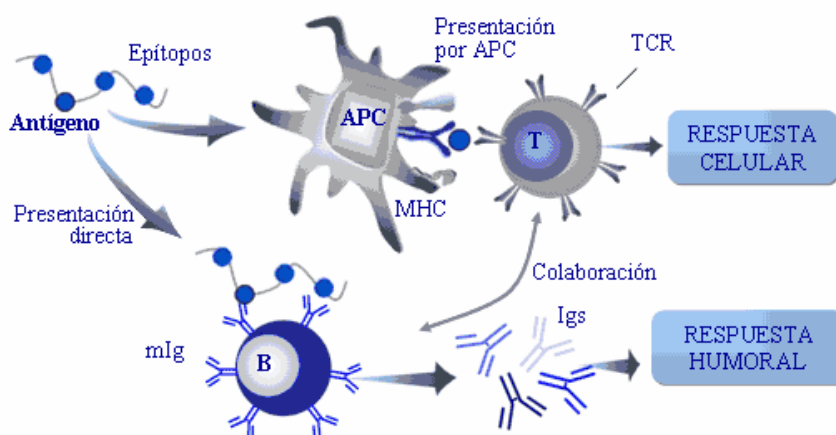


Fig. 4. El antígeno es reconocido por los linfocitos B pero los linfocitos T requieren que éste sea presentado por moléculas de histocompatibilidad.

A las células que tienen la capacidad de presentar un antígeno se las llama **células presentadoras de antígeno** (CPA) y son las células dendríticas, los linfocitos B y los macrófagos.

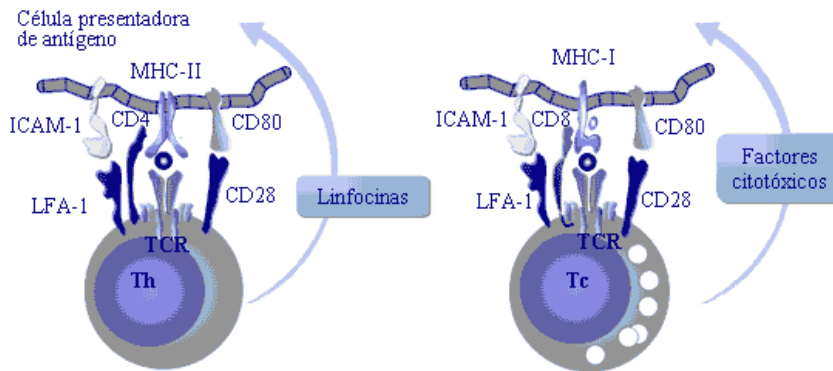


Fig. 5. El antígeno (péptido) es presentado por moléculas de histocompatibilidad clase I a las células T mientras que las moléculas clase II lo hacen a los Th.

La inmunidad adquirida o específica se basa en el reconocimiento, por parte de los linfocitos, de una señal específica de las células presentadoras del antígeno.

La activación de un linfocito virgen o novato requiere una CPA en cuya superficie se encuentren las moléculas de CMH, portadoras de los péptidos derivados del patógeno, y las moléculas coestimuladoras (CD80 y CD86). El complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) es reconocido por los receptores del linfocito T virgen y las moléculas coestimuladoras interactúan con la molécula CD28 presente sobre el mismo linfocito virgen. Solo la presencia de estas dos señales permite la activación del linfocito virgen.

Las respuestas inmunitarias pueden dividirse en humoral y mediadas por células.

➤ Respuesta celular.

En general la respuesta celular se realiza contra células tumorales, hongos o células tomadas como rehenes por virus y parásitos. Es mediada por los linfocitos T.

El primer paso en la activación de este sistema es la identificación. Las células presentadoras procesan el antígeno patógeno y lo expresan en sus propias membranas, asociado a una molécula del CMH y aun coestimulador. Los linfocitos novatos interactúan con las células presentadoras en los ganglios linfáticos. Allí completan un curso sobre el patógeno específico y, luego de algunos días abandonan los ganglios.

Una vez activado, el linfocito debe proliferar; la interleucina 2 y su receptor son los responsables de la proliferación y diferenciación que convierte las células novatas en células efectoras.

Los linfocitos CD4 novatos son activados por las CPA en dos direcciones, los linfocitos helper (colaboradores) tipo 1 (Th1) o los helper tipo 2 (Th2). Los helper 1 colaboran en la inmunidad celular al activar a los macrófagos para que destruyan la célula portadora del antígeno, mientras que las helper tipo 2 son responsables de activar las células B para la producción de anticuerpos (respuesta humoral).

Las células novatas CD8, al ser activadas por las células presentadoras a través del antígeno extraño más la combinación con antígenos del CMH clase I y el correceptor se convierten en linfocitos T con licencia para matar (citotóxicos). Una vez que localizan el antígeno destruyen la célula portadora sin necesidad de coestimulación. Para ello utilizan proteínas que inducen la apoptosis de la célula alterada o bien por medio de citocinas.

➤ Respuesta humoral.

La respuesta humoral es medida por anticuerpos, estas moléculas glucoproteicas son fabricadas por los linfocitos B cuando son activados por la identificación de moléculas extrañas.

Sabemos que el sistema específico no se activa si primero no hay una identificación positiva del sospechoso por parte de CPA, luego con este dato se asigna a un linfocito T novato con la tarea de capturarlo. Si el linfocito T es un CD4 de tipo H2, activará al linfocito B para que fabrique anticuerpos específicos contra el invasor.

Por otro lado, la activación directa se da en casos de antígenos formados por una molécula grande que tenga sitios de reconocimiento repetidos, y requiere un entrecruzamiento de los receptores del linfocito B (Ig de superficie).

La respuesta humoral se basa en los isotipos de anticuerpos IgM, IgG e IgA.

Las IgE se relacionan con fenómenos de tipo alérgico.

Las IgA es el anticuerpo más importante en las mucosas (tracto respiratorio, calostro).

La IgG es la inmunoglobulina predominante en la sangre. Atraviesa la barrera fetoplacentaria, por lo cual la IgG materna, constituye los anticuerpos del recién nacido hasta la formación de IgM propia.

Las IgM son los receptores de inmunoglobulina en la superficie de los linfocitos B, pero también se encuentra en la circulación formando un pentámero que le confiere una alta avidez por el antígeno, ya que cada subunidad de este pentámero tiene una baja afinidad por él.⁸

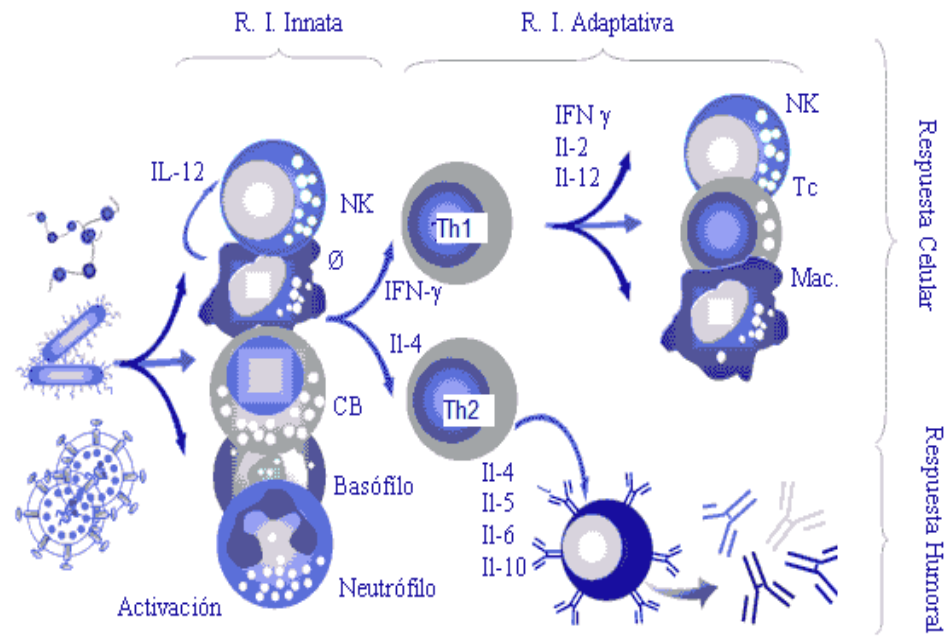


Fig. 6. Los diferentes mecanismos del sistema inmune.

3. MECANISMOS DE LAS REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD.

La hipersensibilidad es una reacción exagerada del sistema inmunológico frente a determinadas sustancias que son inocuas para la mayoría de las personas.

Los humanos viven en un ambiente lleno de sustancias capaces de producir respuestas inmunológicas. El contacto con el antígeno da lugar no solamente a la inducción de respuestas de inmunidad protectora sino también a fracciones que pueden dañar los tejidos. Los antígenos exógenos se dan en el polvo, pólenes, alimentos, fármacos, agentes microbianos, productos químicos y muchos productos sanguíneos utilizados en la práctica clínica. Las respuestas inmunitarias que pueden resultar de estos antígenos exógenos toman diversas formas, yendo desde incomodidades molestas pero triviales, tales como picores en la piel, a enfermedades potencialmente mortales, estos tipos de reacciones se denominan **reacciones de hipersensibilidad** y las lesiones tisulares en estas reacciones pueden estar producidas por **mecanismos inmunológicos humorales o celulares**.

Las enfermedades de hipersensibilidad pueden clasificarse sobre la base del mecanismo de inmunológico que media en la enfermedad. Esta clasificación es valiosa para distinguir la manera en que la respuesta inmunitaria produce finalmente la lesión tisular y la enfermedad, las alteraciones patológicas acompañantes.

Las reacciones de hipersensibilidad se clasifican en:

❖ Hipersensibilidad inmediata (hipersensibilidad de tipo I).

Es una reacción inmunológica que se desarrolla rápidamente y que ocurre en minutos tras la combinación de un antígeno con un anticuerpo ligado a mastocitos en individuos previamente sensibilizados al antígeno. Con frecuencia, estas reacciones se denominan alergia y a los antígenos que las suscitan alérgenos.

❖ Hipersensibilidad mediada por anticuerpos (hipersensibilidad de tipo II).

Los anticuerpos secretados participan directamente en las lesiones a las células favoreciendo su fagocitosis o la lisis, y lesión de los tejidos induciendo inflamación. Los anticuerpos también pueden interferir con funciones celulares y producir enfermedades sin lesión tisular.

❖ Hipersensibilidad mediada por inmunocomplejos (hipersensibilidad de tipo III).

Los anticuerpos fijan antígenos y, a continuación, inducen inflamación directamente o mediante la activación del complemento. Los leucocitos que se reclutan (neutrófilos y monolitos) producen daño tisular mediante la liberación de enzimas lisosomales y generación de radicales tóxicos.

❖ Hipersensibilidad celular (hipersensibilidad de tipo IV).

Los linfocitos T sensibilizados son la causa de la lesión celular y tisular.

Tabla 1. Mecanismos de las enfermedades mediadas inmunológicamente. ⁴

Tipo.	Afección prototípica.	Mecanismos inmunitarios	Lesiones patológicas.
I	Anafilaxia, alergias, asma bronquial.	Producción de anticuerpos IGE→liberación inmediata de aminas vasoactivas y otros liberadores de mastocitos; reclutamiento de células inflamatorias (reacción de fase tardía)	Dilatación vascular, edema, contracción del músculo liso, producción de moco, inflamación.
II	Anemia hemolítica autoinmunitaria; síndrome de Goodpasture.	Producción de IGg, IGM → se une al antígeno de la célula o tejido diana→fagocitosis o lisis de célula diana por el complemento o receptores FC; reclutamiento de leucocitos.	Lisis celular, inflamación.
III	Lupus eritematoso sistémico; enfermedad del suero, reacción de Arthus.	Depósito antígeno-anticuerpo→activación del complemento→reclutamiento de leucocitos→liberación de enzimas.	Vasculitis necrosante (necrosis fibrinoide); inflamación.
IV	Dermatitis de contacto;; rechazo a trasplante.	Linfocitos T activados→liberación de citocinas y activación de macrófagos; citotoxicidad mediada por células T.	Infiltrados celulares perivasculares, edema

La mayoría de las enfermedades de hipersensibilidad muestran una predisposición genética. Entre los genes conocidos asociados con enfermedades de hipersensibilidad están los genes de ***moléculas de histocompatibilidad (MHC)***.

- **Molécula de histocompatibilidad.**

Aunque identificados originalmente como antígenos que provocan el rechazo en los transplantados, en la actualidad se sabe que las moléculas de histocompatibilidad (MHC) son muy importantes en la inducción y regulación de la respuesta inmunitaria.

La principal función fisiológica de estas moléculas en la superficie celular es unir los fragmentos peptídicos de las proteínas ajenas para presentarla a las células T específicas para el antígeno.

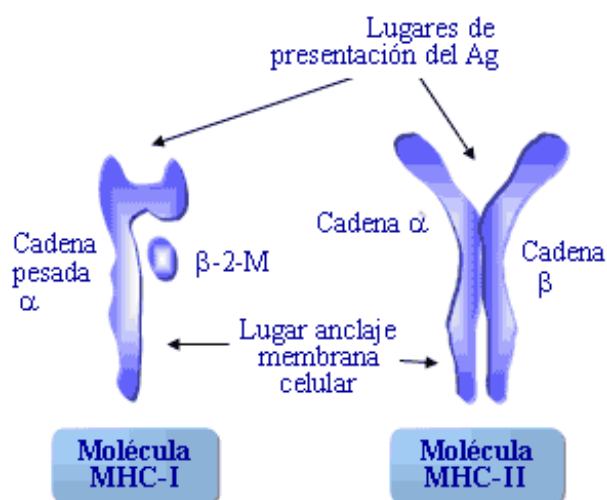


Fig. 1. Representación esquemática de las moléculas MHC clase I y II

El complejo mayor de histocompatibilidad, o el complejo antígeno leucocitario humano (HLA) es altamente polimorfo, significando que hay muchos alelos de cada gen MHC en la población y cada individuo hereda un grupo (a menudo único) de estos alelos.

Basándose en su estructura química, su distribución tisular y su función, los productos del gen MHC se clasifican en tres categorías. Los genes de clase I y clase II codifican para las glucoproteínas de la superficie celular implicadas en la presentación del antígeno. Los genes de clase III codifican para componentes del sistema de complemento.

Las moléculas MHC de clase I se expresan en todas las células nucleadas y en las plaquetas. Están codificadas por tres *loci* estrechamente ligados, denominados HLA-A, HLA-B y HLA-C.

Las células T citotóxicas CD8⁺ pueden reconocer péptidos víricos (u otros) sólo si se presentan como un complejo con los propios antígenos de clase I y, por lo tanto, se dice que las células T CD8⁺ están *restringidas al MHC de clase I*.

3.1. Hipersensibilidad mediada por células.

El tipo de hipersensibilidad mediada por célula se inicia por los linfocitos T activados por antígeno (sensibilizados). Incluye las *reacciones de hipersensibilidad retardada* mediada por células T CD4⁺ y la *citotoxicidad celular directa* mediada por células T CD8⁺. Es el patrón principal de la respuesta inmunológica no sólo ante una variedad de agentes microbianos intracelulares, tales como *Mycobacterium tuberculosis*, sino también contra muchos virus, hongos, protozoos y parásitos.

Además, en la actualidad, se sabe que muchas enfermedades autoinmunitarias están causadas por reacciones mediadas por células T.

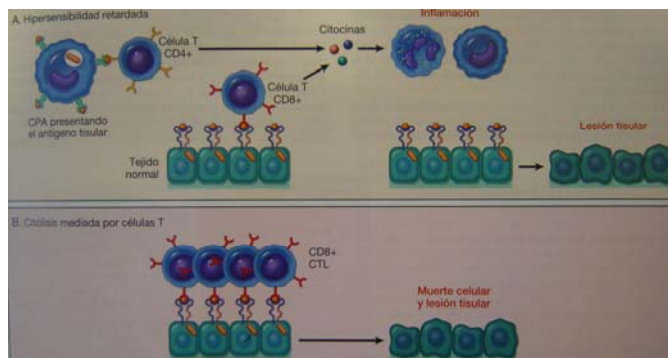


Fig. 2 Mecanismos de las reacciones de hipersensibilidad mediadas por células T⁴

Existen dos formas de hipersensibilidad mediada por células T:

- ❖ Hipersensibilidad retardada.
- ❖ Citotoxicidad mediada por células T.

❖ **Hipersensibilidad retardada.**

El ejemplo clásico de hipersensibilidad retardada es la *reacción de tuberculina*, que está producida por la inyección intracutánea de tuberculina, un componente proteína-lipopolisacárido del bacilo tuberculoso. En un individuo previamente sensibilizado, el enrojecimiento y la induración en el sitio aparece entre las 8 y las 12 horas, alcanzando un máximo entre las 24 y las 72 horas y, a continuación, remiten lentamente.

Morfológicamente, la hipersensibilidad retardada se caracteriza por la acumulación de las células mononucleares alrededor de las pequeñas venas y vénulas, produciendo un “manguito” perivascular. Existe un aumento de la permeabilidad microvascular asociada producida por los mecanismos similares a los de otras formas de inflamación. Como es de esperar, las proteínas plasmáticas escapan, dando lugar a edema y depósito de fibrina en el intersticio. Parece que esto último es la fundamental de la induración, que es característica de las lesiones cutáneas de hipersensibilidad retardada. Con ciertos antígenos persistentes o no degradables, el infiltrado linfocitario perivascular inicial se sustituye por macrófagos a lo largo de un periodo de 2 a 3 semanas.

Los macrófagos sufren a menudo una transformación morfológica en células similares al epitelio que se denominan *células epitelioides*. A la agregación microscópica de células de epitelioides, habitualmente rodeadas de un collar de linfocitos, se la denomina *granuloma*. Este patrón de inflamación, que a veces se ve en la hipersensibilidad de tipo IV, se denomina *inflamación granulomatosa*.

La secuencia de sucesos celulares en la hipersensibilidad retardada puede ilustrarse con la reacción tuberculínica. Cuando un individuo se expone por primera vez a antígenos proteicos del bacilo tuberculoso, las células T CD8+ vírgenes reconocen los péptidos derivados de estos antígenos en asociación con moléculas de clase II en la superficie de células presentadoras de antígeno. El encuentro inicial da lugar a la diferenciación de las células T CD8+ vírgenes a células T_H1. La inducción de células T_H1 es de importancia capital porque la expresión de la hipersensibilidad retardada depende, en gran medida, de las citocinas secretadas por las células T_H1.

Algunas de las células T_H1 entran en la circulación y pueden permanecer en el conjunto de células T de memoria durante largos períodos, a veces años. Ante la inyección intracutánea de tuberculina en un individuo previamente expuesto. Las células de memoria T_H1 reconocen al antígeno mostrado por las células presentadoras del antígeno y se activan. Estas células T_H1 segregan citocinas, principalmente IFN que son responsables de la expresión de hipersensibilidad retardada.

Las citocinas más importantes en esta reacción son:

- La IL-12. Una citocina producida por los macrófagos y las células dendríticas, es crítica para la inducción de la respuesta T_H1 y, de ahí, la hipersensibilidad retardada. En el encuentro inicial con un microbio, los macrófagos y las células dendríticas que presentan antígenos microbianos secretan IL-12 que conducen a la liberación de las células CD8+ colaboradores vírgenes a células T_H1 .
- EL INF gamma tiene muchos efectos y es el mediador clave de la hipersensibilidad retardada. Más importante aún, es un poderoso activador de los macrófagos.
- La IL-2 produce proliferación autocrina y paracrina de las células T, que se acumulan en los tipos de hipersensibilidad retardada; incluidas en este infiltrado están algunas células T_H1 CD8+ específicas para el antígeno y muchas células T en tránsito que se reclutan a ese sitio.
- El factor de necrosis tumoral y la linfoxina, *aumentan la secreción de prostaciclina* que, a su vez, favorece el aumento del flujo sanguíneo por la producción de vasodilatación local; *aumenta la expresión de*

selectinas P y E, que favorecen la unión de linfocitos y monocitos en tránsito

Las quimiocinas producidas por las células T y los macrófagos reclutan más leucocitos al lugar de la reacción.

La hipersensibilidad mediada por células T es un mecanismo importante de defensa contra una diversidad de patógenos intracelulares, incluyendo microbacterias. Hongos y ciertos parásitos y, además, está implicada en el rechazo de transplantes y en la inmunidad tumoral. Además de su papel protector beneficioso, la hipersensibilidad retardada también puede ser causa de enfermedad.

❖ **Citotoxicidad mediada por células T.**

En esta variante de hipersensibilidad mediada por células, las células T CD8⁺ destruyen a las células diana portadoras del antígeno. Las células efectoras se denominan *linfocitos T citotóxicos* (CTL). La destrucción tisular por los CTL puede ser un componente importante de muchas enfermedades mediadas por células T.

En la célula infectada por virus, los péptidos víricos se asocian con moléculas de clase I dentro de la célula, y ambos se transportan a la superficie celular en forma de un complejo que es reconocido por el receptor de células T de los linfocitos T CD8⁺ citotóxicos. La lisis de las células infectadas da lugar, a su debido tiempo, a la eliminación de la infección.

Se han descubierto dos mecanismos principales de daño mediado por células T:

- ✓ *Muerte dependiente de perforina-granzima*, Las perforinas y las granzimas son mediadores preformados contenidos en los gránulos de tipo lisosómico de los CTL.

- ✓ Las perforinas pueden perforar las membranas plasmáticas de las células diana que están bajo el ataque de los linfocitos CD8+.

Al principio, las células T CD8+ entran en contacto estrecho con las células diana, esto se sigue de la polimerización de las moléculas de perforinas liberadas y su inserción en las membranas de la célula diana, “perforando agujeros” de esta manera en la membrana. Los gránulos de los CTL contienen proteasas denominadas granzima que se liberan en las células diana a través de los poros inducido por la perforina. Una vez dentro de la célula, las granzimas activan las caspasas, que inducen apoptosis de las células diana. Además, los poros de perforina permiten que entre el agua en las células, produciendo así una lisis osmótica.

- ✓ *Muerte dependiente de Fas y FasL.* La muerte dependiente de Fas induce también apoptosis de las células diana pero por un mecanismo diferente. Los CTL activados expresan el ligando Fas, una molécula homóloga al TNF, que puede unirse al Fas expresado en las células diana y este mecanismo da lugar a la apoptosis. ⁴

4. ANTECEDENTES HISTÓRICOS.

En 1922 Albert Mason Stevens y Frank Chambliss Johnson fueron los primeros en describir a dos pacientes; de 7 y 8 años que mostraban “una mucosa bucal inflamada generalizada, estomatitis, una erupción cutánea diseminada compuesta por máculas parduscas y purpúricas, fiebre continua y conjuntivitis purulenta severa.”

Ambos casos fueron diagnosticados por los médicos primarios del cuidado como sarampión hemorrágico y eritema multiforme, descrito originalmente por Von.

Stevens y Johnson sospechaban de una enfermedad infecciosa de etiología desconocida como la causa.

Los autores creían describir una nueva enfermedad, distinta del eritema multiforme.¹

En 1956 el dermatólogo Alan Lyell reportó 4 pacientes con una erupción parecida a la piel escaldada, a la que llamó necrólisis epidérmica tóxica (NET).

Tóxica refiere a la circulación toxémica de una toxina que se creía en ese momento que era la responsable de los síntomas.

Lyell relacionó el término necrólisis por una combinación de las características clínicas parecidas a “epidermolisis” con características histopatológicas de necrólisis.

De igual forma describió un ataque en las membranas mucosas como parte de este síndrome y notó poca inflamación en la dermis. Esta característica es contraria con el obvio infiltrado inflamatorio en otros desórdenes ampollares como Eritema Multiforme, Dermatitis Herpetiforme, Penfigoide Buloso.²

Se observó que algunos de los casos diagnosticados como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) evolucionaban hacia necrólisis epidérmica tóxica (NET), y que en algunos pacientes la misma etiología había producido síndrome de Stevens-Johnson y NET, con lo que se estableció un nexo entre ambos que continúa siendo aceptado.

Existe una gran confusión terminológica y conceptual en la separación del síndrome de Stevens-Johnson y el Eritema multiforme.

Se ha difundido la idea de un espectro de enfermedad que incluye Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica.

Sin embargo, posteriormente se denominó síndrome de Stevens Johnson al Eritema multiforme mayor, definido como aquel que afecta a la piel y dos o más mucosas, iniciando la confusión entre unos cuadros y otros.

De esta forma todos estos cuadros acabaron agrupados dentro de un controvertido espectro de enfermedad.

Proponiéndose la denominación de síndrome mucocutáneo, que incluye a enfermos con gravedad, clínica y etiología muy distintas.

En 1993, para la realización de un estudio de casos y controles se planteó la necesidad de definir inequívocamente estos cuadros.

Se publicó una clasificación basada en el tipo de lesiones y el porcentaje de superficies corporal erosionada o erosionable (con signo de Nikolsky).

La conclusión fundamental era distinguir el Eritema multiforme mayor y el síndrome de Stevens-Johnson.

Surgieron pruebas de que ambos responden a etiologías distintas, e incluso que su histología es distinta.

El Eritema multiforme mayor suele ser recurrente, postinfeccioso y presentan, además de las erosiones mucosas, placas en diana típicas (menores de 3 cm., con más de tres anillos concéntricos bien definidos, y alguno de los cuales es edematoso, pudiendo tener un centro ampolloso), con distribución predominantemente en zonas acrales.

Histológicamente presenta un patrón inflamatorio, con infiltrado liquenoide y necrosis de queratinocitos basales.

No se encontraron casos con más del 10% de superficie corporal afectada.

En resumen, existen dos enfermedades distintas y reconocibles clínicamente: El Eritema Multiforme (mayor o menor) y el grupo del síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica.

Se sigue aceptando que los pacientes con síndrome de Stevens-Johnson o Necrólisis Epidérmica Tóxica constituyen un espectro de enfermedad, con lesiones similares, y distinguibles del eritema multiforme por su etiología, histología, pronóstico y tratamiento.¹

Con respecto al diagnóstico entre **síndrome de Stevens-Johnson** y **Necrólisis Epidérmica Tóxica** el porcentaje de superficie corporal afectada es de vital importancia en el pronóstico, por lo cual se subdividió en tres grupos:

1. Se denomina **síndrome de Stevens-Johnson** cuando afecta a menos del 10% de la superficie corporal.
2. **Necrólisis Epidérmica Tóxica** cuando afecta a más del 30%.
3. Los casos intermedios con una superficie erosionada o erosionable entre el 10 y 30%, se clasifican como **«superposición SSJ-NET»**.

Al inicio del cuadro clínico, mientras el despegamiento cutáneo no se ha producido en su totalidad, las dos enfermedades son habitualmente indistinguibles (excepto los casos infrecuentes que sólo tienen despegamiento cutáneo, sin lesiones maculosas, que se clasifican como Necrólisis Epidérmica Tóxica.

Es destacable que esta clasificación reactualiza las descripciones originales del síndrome de Stevens-Johnson y Eritema multiforme.³

Aplican la persistencia de numerosas controversias sobre la terapéutica del síndrome de Stevens-Johnson están:

La dificultad para predecir el grado final de despegamiento cutáneo cuando se ve a los pacientes al comienzo del cuadro, la escasa incidencia del proceso que hace muy difícil la realización de estudios controlados.

5. SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON.

Es una reacción mucocutánea aguda, episódica y severa que, por lo general, es desencadenada por fármacos y en raros casos por infecciones.⁷

El síndrome consiste en fiebre, diversas lesiones cutáneas, incluyendo pápulas eritematosas, y ampollas, así como erosiones en las mucosas. Presenta una inflamación sistémica aguda que compromete la piel, boca, ojos, vagina y en ocasiones el epitelio respiratorio e intestinal.¹⁰

El proceso inflamatorio involucra la interfase dermoepidérmica y clínicamente se manifiesta por las lesiones “en tiro al blanco”, en placas circulares con una vesícula central y áreas concéntricas mayores o menormente eritematosas, también se observan otras lesiones: máculas eritematosas, ampollamiento y desprendimiento epitelial de la piel y mucosas.

La apoptosis de queratinocitos es un sello distintivo de este síndrome.⁽¹¹⁾

Los síntomas sistémicos y el compromiso de órganos internos son frecuentes y a veces son severos. En principio el síndrome de Steven- Johnson es un trastorno autolimitado, no obstante la tasa de mortalidad asociada es significativa y la enfermedad puede dejar secuelas secundarias a la cicatrización de las mucosas.⁷

La *edad de inicio*: Corresponde entre la segunda y la cuarta década de la vida, sin embargo, han sido reportados casos de niños.

La **incidencia** ha sido estimada en 0.4-1.2 casos por millón cada año (internacionalmente), es más frecuente en hombres que en mujeres en una relación de 2:1.² En la **raza caucásica** es más predominante

Presentan un riesgo elevado pacientes que presentan genotipo **acetilado lento** (*la velocidad con la que las enzimas acetilan los fármacos*), con **compromiso inmunológico** (VIH, Linfomas) **con tumores** cerebrales que son sometidos a **radioterapia** y recibiendo concomitantemente antiepilépticos.

Se ha documentado una asociación entre el síndrome de Stevens- Johnson y la expresión de los haplotipos HLA-B12 y HLA-A29.¹³

Se manifiesta en forma de un episodio aislado, aunque después de la reexposición al fármaco causal puede evolucionar en forma más severa.⁷

5.1. ETIOLOGÍA.

En cuanto a la etiología se postula el uso de algunos fármacos, los cuales se ven implicados en más del 60% de los casos estudiados.¹⁴ El 5% de los casos no es posible identificar una etiología medicamentosa ni otra etiología definida (ideopática).¹⁵ Se determinó que más del 90% de los casos de síndrome de Stevens-Johnson ocurren en los primeros 63 días de la terapia.⁷

Factores genéticos pueden también estar relacionados, así como especies de micoplasma después del uso de la vacuna de parotiditis.

Además: sustancias químicas, neumonía por Micoplasma e infecciones víricas.¹⁶

Se han asociado otras sustancias como bebidas que contienen quina, alérgenos de contacto e inhalados en la atmósfera y toxinas.

Evidentemente los numerosos artículos o estudios retrospectivos en los que se mencionan más de 100 fármacos como inductores potenciales del síndrome Stevens-Johnson no ayudan a clarificar la etiología.

Asimismo, los estudios poblacionales que correlacionan la incidencia de síndrome de Stevens-Johnson con la cantidad de usuarios de fármacos o la dosis diaria de fármaco utilizado por una población dada no aportan datos fiables debido a la incidencia muy reducida de esta enfermedad.

Aunque la lista de fármacos potencialmente causales puede variar entre los diferentes países y con el transcurso del tiempo debido a diferencias de uso. Sin embargo, se han identificado tres grupos de fármacos como principales responsables:

Las sulfonamidas antibacterianas en un 50%.

Los anticonvulsivantes en un 16%.

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) 5%.

SULFONAMIDAS.	ANTICONVULSIVOS.	AINES.
Sulfametoxazol	Fenitoína.	Ibuprofeno.
Sulfisoxazol.	Carbamacepina	Alopurinol.
Sulfacetamida	Fenobarbital	
Sulfasalazina.	Ácido valproico	
Trimetoprin-Sulfametoxazol		

Cuadro 1. Fármacos asociados con el Síndrome de Stevens-Jonson. ⁷

En orden de frecuencia siguen los fármacos antipalúdicos, la Nancomicina, Rifampicina, Tambutol, Ketoprofeno, Naproxeno.⁷

Ciertos factores físicos como la luz ultravioleta y los rayos X desencadenan en ocasiones el síndrome inducido por fármacos, en ese caso la severidad de las lesiones cutáneas es mayor en las áreas del cuerpo expuestas a la luz solar. Además, el síndrome afectaría con mayor frecuencia a pacientes con múltiples enfermedades coexistentes, sobre todo trastornos que activen el sistema inmune (p.ej., neoplasias, linfomas y enfermedad injerto versus huésped aguda).⁷

Los pacientes con SIDA tienen incidencia más alta de reacciones cutáneas inducidas por fármacos, siendo las sulfonamidas los agentes más frecuentes implicados. El riesgo de reacción de sulfonamidas es de 10 a 100 veces mayor entre las personas infectadas con VIH.

Se ha observado que los pacientes expuestos a fármacos de vida media larga, mayor de 24 horas, tienen mayor riesgo a morir. Aparentemente algunos de estos fármacos también tienen una mayor probabilidad de inducir estas reacciones que los fármacos de vida media corta, incluso cuando pertenecen al mismo grupo químico.

Si bien los agentes infecciosos desempeñan un papel mucho menos importante en la etiología. Los casos mejor documentados fueron causados por *Mycoplasma pneumoniae*, el que ha sido aislado de lesiones de síndrome de Stevens-Johnson.

Otro caso no tan bien documentado se ha relacionado con la histoplasmosis, infecciones por adenovirus, hepatitis A, mononucleosis infecciosa, Coxsackie virus B5, virus varicela-zoster, septicemia por gramnegativos.¹⁵

La identificación de los agentes desencadenantes se basa esencialmente en la anamnesis, las pruebas cutáneas y los estudios in Vitro por lo general, no revisten utilidad diagnóstica.³

Unos de los problemas que dificultan la determinación de la etiología consisten en el hecho de que los fármacos utilizados durante el periodo prodrómico para aliviar los síntomas no pueden diferenciarse con certeza de los que realmente provocan la enfermedad.

La importancia relativa de los factores predisponentes individuales que pueden promover el desarrollo del síndrome no se ha establecido con certeza. La manifestación familiar del síndrome es un hallazgo raro, no obstante la asociación con ciertos alotipos HLA indican que puede existir una susceptibilidad genética a estas enfermedades.¹⁹

5.1.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS FÁRMACOS IMPLICADOS.

Las sulfonamidas.

Sobre todo las sulfonamidas de acción prolongada y el Cotrimazol, aparentemente son las causas más frecuentes de síndrome de Stevens Johnson, con la incidencia estimada de 1 a 10 por 100.000 usuarios y un riesgo relativo de 172, es decir, un paciente que recibe una sulfonamida tiene un riesgo 172 veces mayor de desarrollar síndrome de Stevens Johnson que aquel que no lo recibe.

Usos clínicos.

Las sulfonamidas son poco utilizadas como fármacos únicos. En otro tiempo, los fármacos de elección para infecciones como neumonía por *Pneumocytis*

jiroveci, toxoplasmosis, nocardiosis y en ocasiones para otras infecciones bacterianas, se han sustituido por la combinación fija de trimetoprim y sulfametoxazol. Sin embargo, las sulfonamidas pueden ser útiles para el tratamiento de infecciones en vías urinarias debidas a gérmenes susceptibles.

Farmacocinética.

Son absorbidas del estómago y del intestino delgado y distribuidas a todos los tejidos y líquidos orgánicos, placenta y feto.

Una parte del fármaco absorbido es acetilado o glucoronidado en el hígado. Las sulfonamidas y sus metabolitos inactivos se excreta en la orina principalmente por filtración glomerular.

Las sulfonamidas pueden dividirse en tres grupos: 1) *oral, absorbible*; 2) *oral, no absorbible* y 3) *tópica*.

1) Fármacos absorbibles por vía oral.

El **sulfametoxazol** y el **sulfisoxazol** son fármacos de acción corta utilizados casi exclusivamente para tratar infecciones en vías urinarias. La dosis común en adultos es de 1 g de sulfisoxazol cuatro veces al día, o 1g de sulfametoxazol 2 o 3 veces al día.

La sulfadoxina es la única sulfonamida de acción prolongada. La excreción urinaria es muy lenta, resultando en concentraciones prolongadas del fármaco en el suero.

2) Fármacos orales no absorbibles.

LA **Sulfasalazina** se utiliza ampliamente en la colitis ulcerosa, enteritis y en otras enfermedades inflamatorias del intestino.

3) Fármacos tópicos.

Las **Sulfacetamida** de sodio, en solución oftálmica o en ungüento, es un tratamiento eficaz para la conjuntivitis bacteriana.

El acetato de mafenida se utiliza tópicamente para prevenir la colonización bacteriana y la infección en las lesiones por quemaduras.

Reacciones adversas.

Todas las sulfonamidas y sus derivados, incluyendo inhibidores de anhidrasa carbónica, tiazidas, furosemida, bumetanida, torsemida, diazóxido y sulfonilurea fármaco hipoglucemiante, producen alergia cruzada.

Los efectos adversos más comunes son fiebre, exantema, dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad, urticaria, náuseas, vómito, diarrea, síndrome de Stevens-Johnson, estomatitis, conjuntivitis, entre otros.

➤ Trimetoprim-Sulfametoxazol.

Usos clínicos.

El **trimetoprim** puede administrarse solo (100mg dos veces al día) en infecciones agudas del tracto urinario.

Trimetoprim-sulfametoxazol oral.

Una combinación de trimetoprim-sulfametoxazol es eficaz contra neumonía por *P. jiroveci*, shigelosis, infecciones sistémicas por *Salmonella*, infecciones complicadas de las vías urinarias, prostatitis, algunas infecciones micobacterianas no tuberculosas y muchas otras.

Es activa contra muchos patógenos del aparato respiratorio, incluyendo neumococos especies de *Haemophilus*, y *Klebsiella*.

La presentación incluye tabletas de doble componente (trimetoprim, 160mg más sulfametoxazol 800mg), administradas cada 12 horas para infecciones del tracto urinario.

Trimetoprim-sulfametoxazol intravenoso.

Una solución de la mezcla que contenga 80 mg de trimetoprim más 400 mg de sulfametoxazol en 5 mL diluidos a su vez en 125 mL de dextosa en agua al 5% puede administrarse por infusión intravenosa durante 60 a 90 min; es el agente de elección para neumonía por *Pneumocystis* severa o moderada. Puede ser útil contra la sepsis bacteriana por gramnegativos, fiebre tifoidea, o infección en vías urinarias, producida por microorganismos susceptibles cuando el paciente es incapaz de ingerir el medicamento. La dosis es de 10 a 20 mg/kg/día del componente trimetoprim.

Efectos adversos.

El trimetoprim produce efectos adversos predecibles de un medicamento antifolato, especialmente anemia megaloblástica, leucopenia y granulocitopenia; esto se puede prevenir por la administración de ácido polínico, 6 a 8 mg/día.

La combinación de trimetoprim-sulfametoxazol en ocasiones puede presentar náuseas y vómito, vasculitis, daño renal y trastornos del SNC.

Los pacientes con SIDA y neumonía por *Pneumocystis* tienen particularmente una alta frecuencia de reacciones adversas a esta combinación; especialmente fiebre, exantemas, leucopenia e hiperpotasemia.

Fármacos anticonvulsivos.

La Fenitoína, Carbamazepina y el Fenobarbital pueden asociarse con un riesgo relativo que varía entre 11 y 15. El riesgo del síndrome de Stevens Johnson está aumentado en las primeras 8 semanas de terapia.

❖ *Fenitoína.*

Uso clínico.

Es uno de los fármacos más eficaces contra las convulsiones parciales y las convulsiones tonicoclónicas generalizadas, en estas últimas, parece ser eficaz contra los ataques, ya sean primarios o secundarios a otro tipo de convulsiones.

Farmacocinética.

La absorción de la fenitoína depende en gran parte de la formulación del tipo de dosificación, el tamaño de la partícula y los aditivos farmacéuticos afectan tanto la velocidad como el grado de absorción.

La absorción de la fenitoína sódica a partir de las vías gastrointestinales es casi completa en la mayoría de los pacientes, aunque el tiempo requerido para lograr su máximo efecto es de 3 a 12 horas.

La fenitoína tiene una alta fijación a las proteínas plasmáticas. Al parecer, es cierto que la concentración plasmática total disminuye cuando el porcentaje fijado se reduce, como en la uremia o la hipoalbuminemia.

La fenitoína se acumula en el cerebro, hígado, músculo y grasa. Se metaboliza a metabolitos inactivos que se excretan en la orina. Sólo una porción muy pequeña de fenitoína se excreta sin cambio.

La eliminación de la fenitoína depende de la dosis. En concentraciones sanguíneas muy bajas, el metabolismo de la fenitoína sigue a los cinéticos de primer orden. Sin embargo, conforme las concentraciones sanguíneas son mayores a las del intervalo terapéutico, se aproxima al límite máximo del hígado para metabolizar la fenitoína.

La vida media de la fenitoína varía de 12 a 36 horas, con un promedio de 24 horas para la mayoría de los individuos que se encuentran dentro del intervalo terapéutico bajo a medio.

En concentraciones sanguíneas bajas, toma de 5 a 7 días alcanzar valores sanguíneos en equilibrio después de cada cambio de dosis; en mayores dosis pueden transcurrir 4 a 6 semanas de que se estabilicen las cifras sanguíneas.

Dosis.

Cuando se inicia un tratamiento por vía oral en adultos, con frecuencia se administra una dosis de 300 mg/día, independientemente del peso corporal.

En niños, debe continuarse la dosis de 5 mg/kg/día, con dosis reajustadas después de lograr las concentraciones plasmáticas en equilibrio.

Efectos adversos.

Un exantema cutáneo puede indicar hipersensibilidad del paciente al fármaco. También puede presentarse fiebre y, en algunos casos, las lesiones cutáneas pueden ser graves y exfoliativas.

Las complicaciones hematológicas son poco comunes, aunque se ha reportado agranulocitosis en combinación con fiebre y exantema. ⁽³³⁾

❖ **Carbamazepina.**

Es posible que **la Carbamazepina** induzca el síndrome de Stevens Johnson con mayor frecuencia que los otros anticonvulsivantes (14 por 100.000 usuarios).

Uso clínico.

Se considera el fármaco de elección para las convulsiones parciales, al igual que en las convulsiones tonicoclónicas generalizadas. El fármaco también es eficaz en algunos individuos con neuralgia del trigémino, aunque los pacientes de edad avanzada pueden tolerar dosis mayores pero con deficiencia y desarrollo de ataxia e inestabilidad. La carbamazepina también es útil en algunos pacientes con manía. (Desorden bipolar).

Farmacocinética.

La velocidad de absorción de la carbamazepina varía entre los diferentes pacientes, aunque al parecer en todos se presenta una absorción casi completa. Las concentraciones máximas suelen lograrse de 6 a 8 horas después de su administración.

La distribución es lenta y el volumen de distribución es de aproximadamente 1L/kg. Sólo 70% del fármaco se fija a las proteínas plasmáticas.

La carbamazepina tiene una depuración sistémica muy baja de aproximadamente 1 L/kg/día al principio del tratamiento.

Típicamente, la vida media de 36 horas que se observa en los individuos después de una sola dosis inicial se reduce a menos de 20 horas en sujetos que reciben tratamiento continuo.

La carbamazepina se metaboliza completamente en los humanos a diversos derivados. Uno de estos, la carbamazepina 10, 11-epóxido, ha demostrado

tener acción anticonvulsiva. Se desconoce la manera en que éste y otros metabolitos contribuyen a la actividad clínica de la carbamazepina.

Dosificación.

Sólo está disponible en presentación vía oral. Es eficaz en niños, en quienes una dosis de 15 a 25 mg/kg/día es adecuada; en adultos, las dosis diarias de 1 o hasta 2 g son tolerables.

Efectos adversos.

Los efectos adversos relacionados más frecuentes con la dosis de la carbamazepina son diplopía y ataxia.

En algunos pacientes también se observa leucopenia persistente y leve; la reacción idiosincrática más frecuente es un exantema cutáneo eritematoso, son inusuales otras respuestas idiosincráticas como la disfunción hepática.

❖ **FENOBARBITAL.**

El fenobarbital es útil en el tratamiento de las convulsiones parciales y tonicoclónicas generalizadas, aunque el fármaco con frecuencia se recomienda en casi todos los tipos de convulsiones, en especial cuando los ataques son difíciles de controlar.

Hay pocos hallazgos de su efectividad en convulsiones generalizadas, como ausencia, ataques atónicos o espasmos infantiles; pueden empeorar en algunos pacientes con estos tipos de convulsiones.

Farmacocinética.

La mayor parte de los barbitúricos y otros sedantes hipnóticos antiguos se absorben rápidamente hacia el torrente sanguíneo después de su administración por vía oral.

El fenobarbital tiene poca solubilidad en lípidos, y penetra la barrera lentamente.

La vida media de eliminación del fenobarbital en los humanos es de 4 a 5 días. La dosificación múltiple con estos agentes puede producir efectos acumulativos.

Dosificación.

Las concentraciones terapéuticas de fenobarbital en la mayoría de los enfermos son de 10 a 40 $\mu\text{g/mL}$. La documentación sobre su efectividad es mejor en las convulsiones febriles, las concentraciones menores de 15 $\mu\text{g/mL}$ quizá son eficaces para prevenir la recurrencia de las convulsiones febriles. El límite superior del intervalo terapéutico es más difícil, ya que muchos pacientes toleran concentraciones crónicas de 49 $\mu\text{g/mL}$.

Efectos adversos.

Las reacciones de hipersensibilidad, incluyendo el exantema cutáneo. Debido a que los barbitúricos promueven la síntesis de porfirina, están absolutamente contraindicados en personas con antecedentes de porfirina intermitente aguda, porfiria variegada, coproporfiria hereditaria o porfiria sintomática.

❖ *ÁCIDO VALPROICO.*

Es muy eficaz contra las convulsiones de ausencia. El valproato es el mejor fármaco para controlar ciertos tipos de convulsiones mioclónicas debido a sus propiedades; en algunos casos, el efecto puede ser muy notable.

Otros usos del valproato incluyen manejo del trastorno bipolar y profilaxis de la migraña.

Farmacocinética.

El valproato se absorbe bien después de una dosis oral, con una biodisponibilidad mayor de 80%; las concentraciones sanguíneas máximas se observan antes de 2 horas.

El ácido valproico se fija en 90% a las proteínas plasmáticas, aunque de algún modo la fracción fijada se reduce con concentraciones sanguíneas mayores de 150 µg/mL. Debido a que el valproato está altamente ionizado y una gran parte se fija a las proteínas, su distribución se limita esencialmente al líquido extracelular, con un volumen de distribución cercano a 0.15 L/kg.

La depuración del valproato es muy lenta; su vida media es de 9 a 18 horas. En concentraciones sanguíneas muy altas, su depuración depende de la dosis. Al parecer, hay cambios compensadores en la depuración intrínseca y fijación a proteínas con dosis más altas. Aproximadamente 20% del fármaco se excreta como conjugado directo del valproato.

Dosis.

Las dosis de 25 a 30 mg/kg/día pueden ser adecuadas en algunos pacientes, pero en otros pueden requerir 60 mg/kg o incluso más.

Efectos adversos.

Los más comunes relacionados con la dosis del valproato son náuseas, vómito y otros malestares gastrointestinales, como dolor abdominal y agruras.

La sedación es poco frecuente con el valproato solo, pero puede ser notable cuando éste se agrega al fenobarbital, con concentraciones altas es frecuente observar un temblor ligero.

La toxicidad idiosincrática del valproato se limita en gran parte de la hepatotoxicidad, pero puede ser grave; existe poca certeza de que la hepatotoxicidad del valproato origine más de 50 muertes.

Antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Estos medicamentos ejercen un efecto antipirético y analgésico, pero sus propiedades antiinflamatorias los hacen de mayor utilidad en el manejo de los trastornos en los que el dolor se relaciona con la intensidad del proceso inflamatorio.

Todos son eficaces en el tratamiento de la artritis reumatoide, osteoartritis, síndromes musculoesqueléticos localizados y gota.

Farmacocinética.

Todos los AINE son ácidos orgánicos débiles al momento de su administración. La mayor parte de estos medicamentos se absorbe bien. Casi todos los AINE son altamente metabolizados, algunos por mecanismos de la fase I y otros a través de glucuronidación directa sola (fase II). El metabolismo de gran parte de los AINE proviene en parte a través de las vías de la familia CYP3A o CYP2C de las enzimas hepáticas P450. Mientras que la excreción renal constituye la vía de eliminación final más importante, casi todos sufren varios grados de excreción biliar y de reabsorción.

IBUPROFENO.

El ibuprofeno es un derivado simple del ácido fenilpropiónico. En dosis cercanas a 2400 mg/día, ibuprofeno es equivalente a 4g de ácido acetilsalicílico en cuanto al efecto antiinflamatorio.

A menudo se prescribe ibuprofeno por vía oral en dosis bajas (< 2400 mg/día), dosis que tienen eficacia analgésica pero no antiinflamatoria.

La preparación en crema para aplicación tópica parece absorberse en la fascia y músculo. La preparación en gel líquido de ibuprofeno de 400 mg proporcionó alivio con mayor rapidez y eficacia del dolor dental posquirúrgico.

El ibuprofeno ha demostrado ser eficaz en el tratamiento farmacológico de cierre de conducto arterioso en prematuros.

Efectos adversos.

Hay irritación gastrointestinal y hemorragia, aunque con menor frecuencia que con el ácido acetilsalicílico. Está relativamente contraindicado en individuos con poliposis nasal y angioedema. Se han reportado reacciones cutáneas, prurito, mareo, cefalea, meningitis aséptica y retención hídrica.¹⁷

ALOPURINOL.

Usos clínicos.

Se utiliza para tratar la hiperuricemia primaria de la gota y la secundaria a policitemia verdadera, metaplasia mieloide y otras discrasias sanguíneas. En muchos pacientes con gota cuyo defecto primario es la excreción deficiente de ácido úrico y no la producción excesiva, el alopurinol es un agente eficaz.

El alopurinol impide que avance la artritis gotosa crónica al disminuir la concentración del ácido úrico en el plasma debajo del límite de su solubilidad. La formación de cálculos de ácido úrico prácticamente desaparece con la administración del fármaco, que impide que surja la neuropatía.

El tratamiento tiene por objetivo disminuir la concentración plasmática de ácido úrico a menos de 6mg/100ml. La ingesta de líquidos debe ser suficiente para conservar un volumen diario de orina mayor de 2 L.

Dosis.

La dosis diaria inicial de 100mg aumenta en fracciones de 100mg a intervalos semanales. Casi todos los pacientes pueden entrar en la fase de mantenimiento y recibir 300mg/día.

La dosis diaria usual en niños con hiperuricemia secundaria, vinculada con cánceres es de 150 a 300mg según la edad.

Farmacocinética.

El alopurinol se absorbe con relativa rapidez después de su ingesta, y en 60 a 90 min alcanza su concentración plasmática máxima. Cerca de 20% del producto se excreta con las heces en 18 a 72 horas, posiblemente en la forma no absorbida y 10 a 30% se expulsa sin cambios por la orina. El resto se metaboliza hasta generar en su mayor parte oxipurinol. Este último metabolito se excreta lentamente por la orina mediante filtración glomerular, “antagonizada” por moderada resorción tubular la semivida plasmática del alopurinol es de 1 a 2 horas y la del oxipurinol, 18 a 30 horas lo cual permite administrar el fármaco una vez al día, lo que lo convierte en el antihiperuricemiante de mayor uso.

Efectos adversos.

Los ataques agudos de artritis gotosa se presentan al inicio del tratamiento con alopurinol, cuando los cristales de urato se retiran de los tejidos y los valores plasmáticos son inferiores a lo normal.

Puede haber intolerancia de índole gastrointestinal, incluyendo náuseas, vómito y diarrea, así como neuritis periférica y vasculitis necrotizante, depresión de los componentes de la médula ósea y, en raras ocasiones, anemia aplásica. En cerca del 3% de los pacientes hay una reacción de cutánea alérgica caracterizada por lesiones maculares pruriginosas. Se han repostado casos aislados de dermatitis exfoliativa.¹⁸

5.2 Patogenia.

Los mecanismos que conducen a la muerte de las células epidérmicas en áreas extensas son poco conocidos. Se han implicado factores genéticos y metabólicos, pero la mayoría de los estudios se centran en los aspectos inmunológicos.

Se cree que la epidermis podría sufrir una reacción citotóxica en la que el fármaco que ocasiona la reacción o alguno de sus metabolitos se une a proteínas de la membrana de queratinocitos, convirtiéndolo en blanco del ataque celular.

La apoptosis parece ser el mecanismo por el que las células citotóxicas inducen la muerte celular epidérmica.

La apoptosis de queratinocitos es claramente un sello distintivo del estado inicial y esto es el primer signo morfológico de daño tisular en este síndrome.

3

Concepto de apoptosis.

La apoptosis es una vía de muerte celular inducida por un programa intracelular estrechamente regulado en el cual las células destinadas a morir activan enzimas que degradan el propio DNA de las células y proteínas nucleares y citoplasmáticas. La membrana plasmática de las células permanece intacta, pero su estructura está alterada, de tal manera que la célula apoptótica se transforma en un blanco ávido para la fagocitosis. La célula muerta se elimina rápidamente, antes de que su contenido se escape, y por lo tanto la muerte por esta vía no suscita una reacción inflamatoria.

Causas de la apoptosis.

Ocurre normalmente en muchas situaciones y sirve para eliminar células indeseadas o potencialmente dañinas y las células que ya no son útiles. Asimismo, es un acontecimiento patológico cuando las células están dañadas sin remisión, especialmente cuando el daño afecta a su DNA; en estas situaciones, la célula irremediablemente dañada se elimina, la apoptosis es responsable de numerosos acontecimientos fisiológicos, adaptativos y patológicos, tales como:

Destrucción programada de las células durante la embriogénesis, incluyendo la implantación, organogénesis, involucración durante el desarrollo y metamorfosis.

Muerte de células del huésped que han cumplido su propósito, como los neutrófilos en una respuesta inflamatoria aguda, los linfocitos al final de una respuesta inmunitaria.

Muerte celular inducida por linfocitos T citotóxicos, un mecanismo de defensa contra los virus y tumores que sirven para eliminar las células infectadas por virus y las neoplásicas.

Las células apoptóticas habitualmente muestran un conjunto distintivo de modificaciones bioquímicas:

Una característica específica de la apoptosis es la hidrólisis proteica implicada en la activación de varios miembros de una familia de proteasas cisteínicas, denominadas caspasas. Muchas caspasas están presentes en las células normales como proenzimas inactivas, y necesitan activarse para inducir apoptosis. Las caspasas activadas escinden muchas proteínas celulares vitales, tales como láminas, y así rompen el armazón nuclear y el

citoesqueleto; además, las caspasas activan las DNAsas, que degradan el DNA nuclear.

Las células apoptóticas exhiben una fragmentación característica de DNA en grandes fragmentos de 50 a 300 kilobases.

Los fragmentos pueden visualizarse mediante electroforesis en gel de agarosa como escaleras de DNA. La actividad de la endonucleasa también es la base de la detección de la muerte de células mediante técnicas citoquímicas que reconocen roturas de la doble cadena de DNA.

Las células apoptóticas expresan fosfatidilserina en las capas externas de sus membranas plasmáticas, en las que los fosfolípidos se han dado la vuelta hacia fuera desde las capas internas. En algunos tipos de apoptosis, la trombospondina, una glucoproteína de adhesión, también se expresa en las superficies de los cuerpos apoptóticos, y otras proteínas segregadas por los fagocitos pueden unirse a las células apoptóticas y opsonizarlas para su fagocitosis.

Ejemplos de apoptosis.

Apoptosis medida por daño del DNA. La exposición de células a radiación o agentes quimioterápicos inducen la apoptosis por un mecanismo que se inicia con el daño al DNA y que implica el gen supresor tumoral p53, éste se acumula cuando el DNA está dañado y detiene el ciclo celular para dar tiempo a su reparación. Sin embargo, si falla el proceso de reparación del DNA, p53 desencadena la apoptosis.

Apoptosis inducida por la familia de receptores del factor de necrosis tumoral.

El receptor de superficie celular Fas (CD95) induce apoptosis cuando se une su ligando FasL, que es producido por células del sistema inmunitario. La citosina TNF es un factor importante de la reacción inflamatoria pero también es capaz de inducir apoptosis. La unión de TNF a TNFR1 conduce a la asociación de los receptores con la proteína adaptadora TRADD. A su vez, TRADD se une a FADD y da lugar a la apoptosis través de la activación de caspasa, lo mismo que las interacciones Fas – FasL.

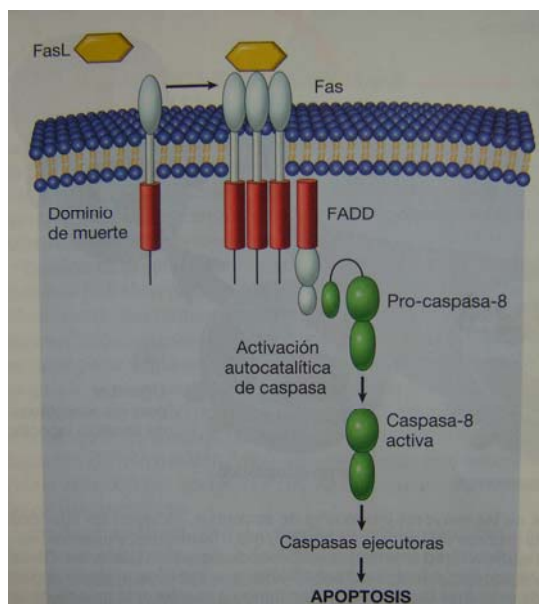


FIG. 1. Vía extrínseca (muerte iniciada por el receptor) de la apoptosis, ilustrada por acontecimientos que siguen a la unión de Fas.⁴

Apoptosis mediada por linfocitos T citotóxicos.

Los linfocitos T citotóxicos (LTCs) reconocen los antígenos ajenos presentados sobre la superficie de células infectadas del huésped. En el reconocimiento los LTCs segregan perforina, una molécula formadora de poros transmembrana, que permite la entrada de serina proteasa del gránulo del LCTs, denominado granzima B, ésta tiene la capacidad de escindir proteínas en los residuos aspartato y también de activar diversas caspasas celulares. De esta manera, el LTCs destruye las células diana cortocircuito en las señales precedentes e induciendo directamente la fase efectora de la apoptosis. Los LTCs también expresan FasL en su superficie y destruyen las células diana uniéndose a los receptores Fas. ⁴

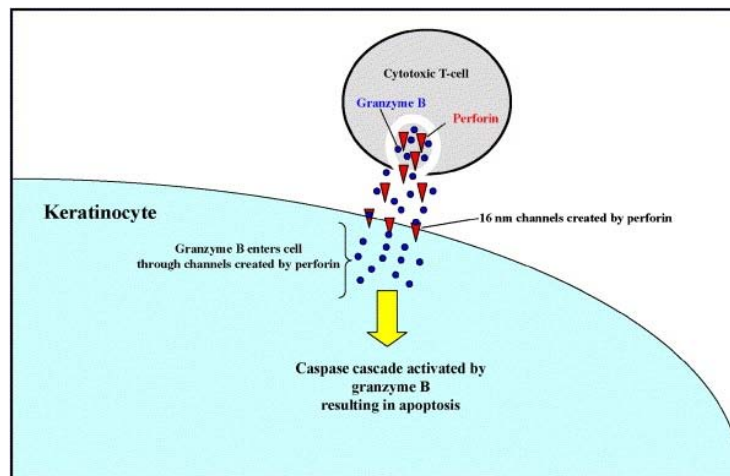


fig. 2. Apoptosis mediada por perforina-granzima. ¹⁹

En la piel normal se observa un pequeño porcentaje de células apoptóticas en las capas más altas del estrato espinoso, participando en el proceso fisiológico de formación de la capa córnea. En los pacientes con síndrome de Stevens-Johnson se produce una apoptosis masiva de todas las capas de la epidermis.³

FACTORES INMUNOLÓGICOS.

El periodo de latencia característico transcurrido entre la exposición y la instalación de la enfermedad (1 a 14 días) el que tiende a ser mucho menor después de exposiciones repetidas, sugiere una patogenia inmune.

El mecanismo de daño tisular no se conoce con precisión, pero la información al respecto sugiere que está determinado por una reacción inmune citotóxica en contra de los queratinocitos que expresan antígenos de los diversos medicamentos, los que podrían actuar como haptenos, provocar antigenicidad en los queratinocitos y generar la reacción que da por resultado la apoptosis de estos queratinocitos por efecto de los linfocitos CD8+ intraepiteliales. Tal forma de necrosis es inicialmente aislada y se hace más amplia conforme avanza la enfermedad.¹¹

Los queratinocitos normales expresan en su superficie el antígeno Fas (CD95), un receptor transmembrana que al unirse al ligando de Fas (LFas) desencadena la apoptosis de la célula. El LFas es una proteína de membrana, pero puede encontrarse también en forma soluble.

En condiciones normales los queratinocitos expresan cantidades muy bajas de LFas. Los pacientes con síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) presentan grandes cantidades de LFas en sus queratinocitos, mientras la expresión de Fas no se modifica.

Además, se ha comprobado *in vitro* que las células de pacientes con SSJ son capaces de inducir la apoptosis de células próximas sensibles al LFas. Este efecto de apoptosis de las células próximas puede bloquearse mediante inmunoglobulinas que tengan la capacidad de bloquear el receptor Fas.³

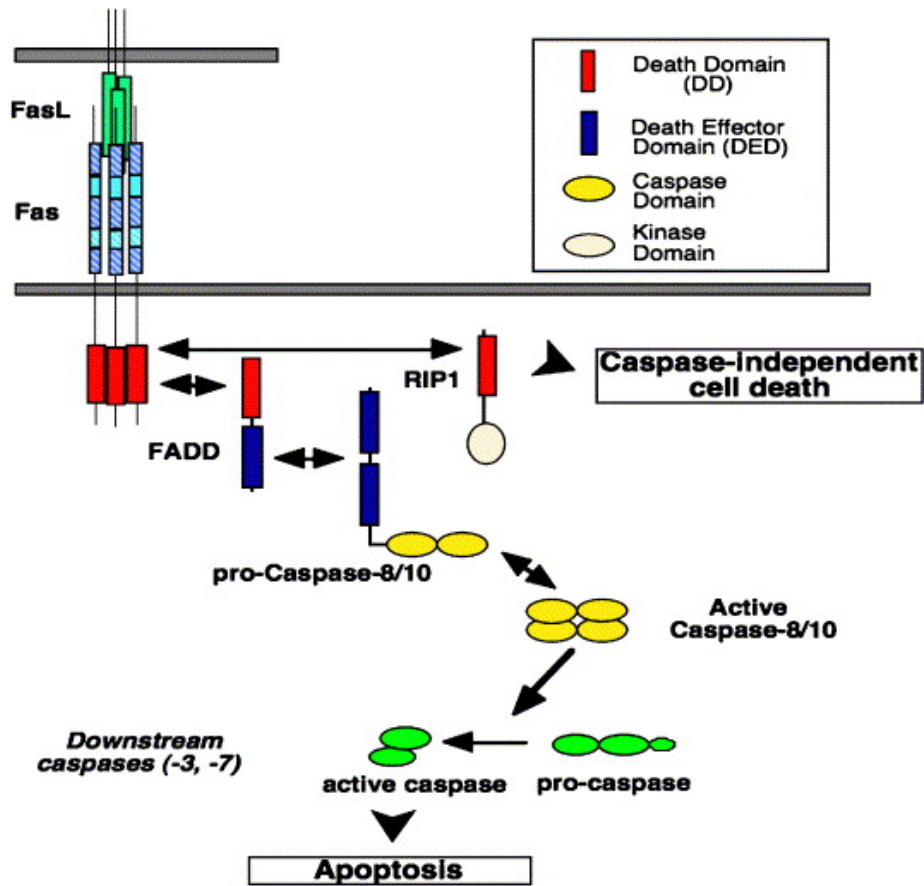


Fig.3.Etapas de la apoptosis.¹⁹

Cuando el Fas se entrecruza por medio de su ligando unido a la membrana, tres o más moléculas de Fas se juntan y sus dominios de muerte

citoplasmáticos forman un sitio de unión para una proteína adaptadora que contiene también un dominio de muerte denominado FADD.

El FADD que se une a los receptores de muerte se une, a su vez, a una forma inactiva de la caspasa-8, otra vez a través de un dominio de muerte.

Así pues, múltiples moléculas pro-caspasa-8 se aproximan, y se escinden unas a otras para generar caspas-8 activa. Entonces, una enzima desencadena una cascada de activación de caspasa escindiendo, y así activando otras pro-caspasas, y las enzimas activadas median en la fase de ejecución de la apoptosis.

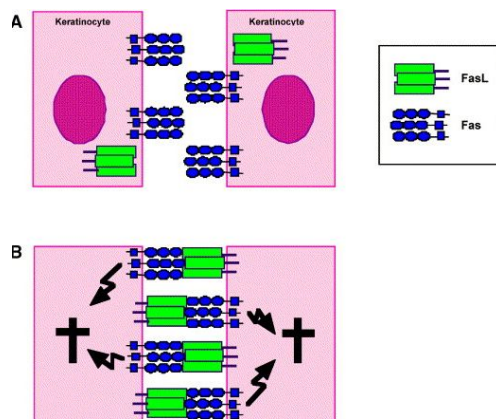


Fig. 4. Los queratinocitos en condiciones normales expresan cantidades bajas de LFas (A). En pacientes con SSJ presentan grandes cantidades de LFas en sus queratinocitos (B).²⁶

La células T citotóxicas expresan un receptor parecido en la piel, el antígeno asociado a linfocitos cutáneos (CLA) es observado en el inicio de las lesiones cutáneas. Estos son probablemente las células T citotóxicas específicas para el medicamento.

Los componentes celulares mediados por el complejo inmune tal como las células T y las citocinas, pueden exacerbar la respuesta celular creando un camino que da lugar a una variedad de manifestaciones clínicas.

En los síntomas clínicos pueden estar involucradas células como neutrófilos, monocitos y macrófagos, también células especializadas como queratinocitos.

Excluyendo a los neutrófilos éstas células son también presentadoras del antígeno y son capaces de la biotransformación, conjugación y estimulación de las células del complejo inmune.⁷

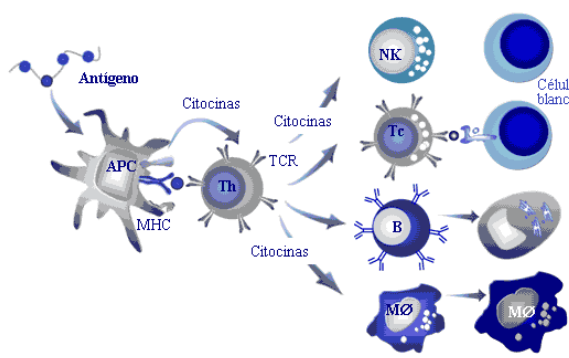


Fig. 5. Proceso de activación de linfocitos Th y la producción de interleucinas.

Para ocasionar este tipo de reacciones el fármaco deberá ser inmunógeno. Ya que la mayoría de los fármacos, al ser sustancias de bajo peso molecular, no son inmunógenicos por sí mismos. Sin embargo, un fármaco, o sus metabolitos, pueden actuar como haptenos mediante la interacción con proteínas para formar un conjugado estable que es inmunógeno.

Unos pocos fármacos de peso molecular relativamente bajo, parecen ser inmunógenos, sin conjugarse con el tejido. Aunque a la fecha se desconoce el mecanismo exacto, la inmunogenicidad quizá se relacione con la propiedad de estas sustancias de formar polímeros de cadenas largas.

La formación de un conjugado inmunógeno entre una molécula pequeña y una proteína endógena requiere la formación de enlaces covalentes.

En casos infrecuentes el enlace puede no ser covalente pero tiene suficiente afinidad para el complejo de fármaco y presentación del antígeno.

Por esta razón, la propiedad de cualquier medicamento para inducir una respuesta inmunitaria, dependerá de la reactividad del tejido a dicha sustancia.

En la mayoría de los casos, más que al propio fármaco se debe a metabolitos reactivos. Dichos metabolitos reactivos pueden surgir por la oxidación del fármaco o mediante la fotoactivación en la piel.²⁰

La respuesta inmunitaria generada por ciertos fármacos que son reactivos al tejido, puede dirigirse no contra la sustancia o sus subproductos metabólicos ni contra tejidos del receptor, sino más bien contra un nuevo determinante antigénico, que es resultado de la combinación del medicamento con una proteína tisular específica.

Esta proteína tisular ahora alterada, puede entonces ser reconocida como ajena por el sistema inmunitario y servir como inmunógeno para respuestas inmunitaria humores o celulares.²⁰

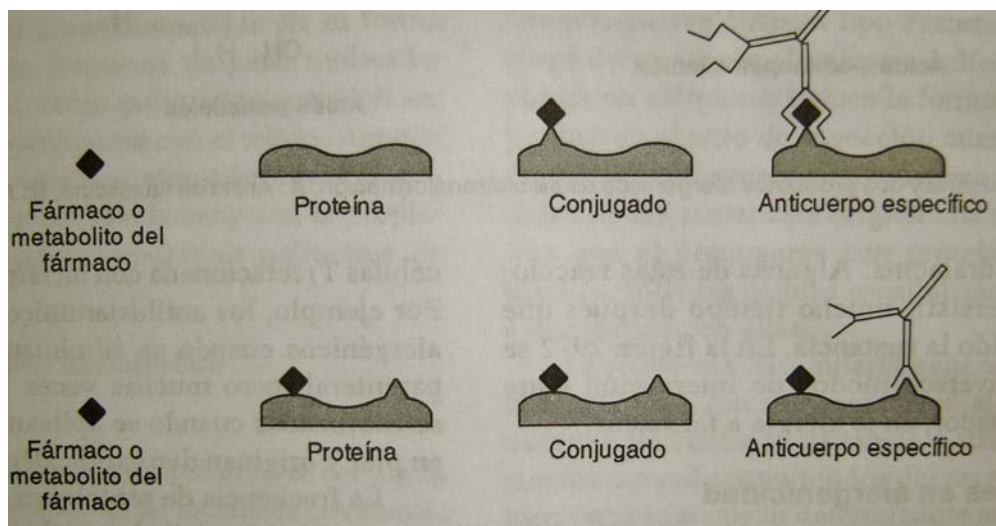
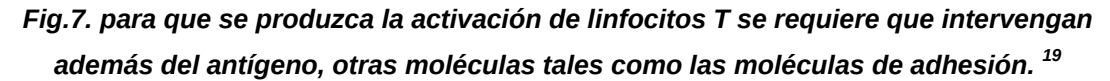


Fig. 6. A Los anticuerpos se dirigen contra un nuevo determinante, formado por la activación del fármaco o su metabolito y la proteína. B la conjugación del fármaco o sus metabolitos, ocasionan un cambio de conformación en la proteína, que se reconoce como ajena por el sistema inmunitario. ²⁰

Para que un complejo macromolecular fármaco-tejido sea inmunogénico debe ser procesado por una célula presentadora de antígeno (como las células de Langerhans de la piel) y presentado, junto con el antígeno del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, a un linfocito T.

Como resultado de la presentación pueden activarse diferentes poblaciones de células T y cada una de éstas pueden mediar una reacción clínica diferente. La activación de las células T de tipo T_H1 origina la producción de interferón alfa e interleucina (IL) 2, la que puede ser seguida por la reacción del síndrome de Stevens -Johnson. ⁷



Las lesiones epidérmicas son secundarias a la inducción de apoptosis. Además el infiltrado dérmico de células mononucleares está compuesto sobre todo por linfocitos CD4+ y existe una prevalencia de células citotóxicas CD8+ (y linfocitos granulares de gran tamaño) en la epidermis. Los queratinocitos epidérmicos expresan ICAM-1 y un antígeno de clase II

del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) y se observa una disminución o la ausencia completa de las células de Langerhans.⁷

La llegada de los linfocitos citotóxicos (CD8+) a la epidermis es facilitada por moléculas de adhesión intracelular, como la ICAM-1 en el estrato basal y por otras citocinas, como el interferón (INF) y el factor de necrosis tumoral (TNF) en otros estratos. A pesar del infiltrado inflamatorio dérmico relativamente leve en el SSJ, la extensa necrosis epitelial se desarrolla gracias a la participación de otros tipos celulares, como los macrófagos activados y los dendrocitos dérmicos, que se interestimulan, así como a una mucho mayor cantidad de TNF.¹¹

Durante mucho tiempo se ha intentado determinar los mecanismos mediante los cuales las escasas células citotóxicas epidérmicas presentes en estos pacientes inducían lesiones epidérmicas mucho más importantes que las observadas en el eritema multiforme, el que se acompaña de un número mayor de células efectoras.

Algunos autores han demostrado que a diferencia de lo que ocurre en el eritema multiforme, las células inflamatorias asociadas con el síndrome de Stevens-Johnson contienen una importante cantidad de macrófagos activados y dendrocitos positivos para factor XIII.

Además, en la epidermis de estos pacientes con SSJ puede observarse una sobreexpresión muy significativa de TNF alfa y en menor medida

IL-6.

Dado que las ampollas del SSJ contienen linfocitos CD8+ viables y una cantidad muy alta de TNF alfa es probable que TNF desempeñe un papel relevante en la destrucción de la epidermis a través de la inducción de la apoptosis en forma directa, la atracción de células efectoras citotóxicas o ambos mecanismos.

El TNF alfa puede provenir de los macrófagos o queratinocitos, y también es probable que tenga lugar una estimulación mutua de estos tipos celulares.

Es interesante notar que los factores físicos que desencadenan o exacerban el síndrome inducido por fármacos también estimulan la expresión de TNF en los queratinocitos (p.ej., luz ultravioleta y rayos X).

Es frecuente observar discrepancia entre la extensión del daño epidérmico y la escasez del infiltrado inflamatorio.

FACTORES METABÓLICOS.

Las variaciones individuales de las vías metabólicas pueden modificar la cantidad o velocidad de los intermediarios reactivos formados o depurados. Los intermediarios reactivos que se comportan como haptenos se unen a macromoléculas celulares y provocan la muerte celular.

Autores han relacionado las reacciones cutáneas inducidas por fármacos con un defecto de los sistemas de detoxificación (tanto en el hígado como en la piel) por ejemplo:

Los pacientes pueden presentar deficiencia de una enzima requerida para el metabolismo o la depuración de un metabolito tóxico derivado de un fármaco. Se ha propuesto que cuando este síndrome es causado por anticonvulsivantes aromáticos (fenitoína, carbamazepina y fenobarbital) se asocia con un defecto hereditario de la enzima epóxido hidrolasa, una enzima necesaria para el metabolismo de un derivado epóxido tóxico derivados de estos anticonvulsivantes.

El metabolismo de los fármacos aromáticos por el sistema citocromo P450 conduce a la formación de hidroxilaminas reactivas a partir de arenóxidos derivados de anticonvulsivantes aromáticos que se fijan a componentes celulares (queratinocitos) si no son rápidamente neutralizados por epóxido hidrolasas. Por lo tanto, la detoxificación determinada genéticamente puede

conducir a una toxicidad directa o a la alteración de las propiedades antigénicas de los queratinocitos.

De manera similar, un defecto metabólico que no está tan bien definido, necesario para la detoxificación molecular, pareciera estar relacionado con el síndrome de hipersensibilidad inducido por la sulfonamida.⁷

El metabolismo primario de las sulfonamidas involucra acetilación a metabolitos no tóxicos, siguiendo por excreción renal. Un camino metabólico, involucra las enzimas del citocromo P450, estas enzimas pueden transformar el compuesto original a metabolitos reactivos, como hidroxilaminas y compuestos nitrosos, que producen citotoxicidad. En la mayoría de los individuos ocurre la detoxificación de estos metabolitos. Sin embargo, en pacientes con poca capacidad de detoxificar estos metabolitos, puede presentarse el síndrome de hipersensibilidad.²⁹

Otro ejemplo de una vía metabólica con una variación significativa entre distintos individuos es la N-acetilación por la enzima N-acetil transferasa. La velocidad con que esta enzima acetila los fármacos es determinada en forma genética y puede afectar de manera significativa la incidencia de las reacciones medicamentosas adversas (acetilado lento).

Cualquier fármaco remanente es metabolizado por vías del citocromo P450 a intermediarios reactivos. Por lo tanto, un individuo que acetila con lentitud se encuentra más fármaco disponible para el metabolismo por el P450. Los metabolitos reactivos resultantes se unen a macromoléculas nucleares y, actuando como haptenos, pueden participar en la aparición de anticuerpos antinucleares.⁷

FACTORES GENÉTICOS.

Las reacciones a medicamento en general y en particular en el síndrome de Stevens-Johnson tienen componentes genéticos.

Estudios revelan un incremento significativo en el antígeno leucocitario humano (HLA)-B12.¹²

En la población taiwanesa existe una gran asociación entre HLA*1502 y síndrome de Stevens-Johnson.

El HLA*1502 se encontró en el total de pacientes presentando SSJ pero únicamente en el 3 % de los pacientes tolerantes a la carbamazepina y en un 8.6% de toda la población. Similarmente el HLA*5801 fue presentado en un 100% de 51 pacientes chinos experimentando reacciones cutáneas al alopurinol, esto se presentó únicamente en un 15% de 135 pacientes tolerantes.¹⁹

El HLA-0206 fue asociado a complicaciones oculares y HLA-A1101 fue asociado a la inversa en pacientes japoneses.

HLA-B12 (HLA-Bw44) estuvo considerablemente incrementado en pacientes caucásicos con involucración ocular en síndrome de Stevens- Johnson.

HLA-B 1502 se encuentra ausente en la población japonesa, a la inversa el HLA-A* 0206 asociado a este síndrome en japoneses se encuentra ausente en caucásicos y menos frecuente en el sur de china. Esto sugiere grandes diferencias étnicas en el HLA y la asociación con el síndrome de Stevens-Johnson. Es posible que combinaciones específicas de genes son requeridos para el comienzo de esta enfermedad.²¹

Otros hallazgos relacionados con los genes son predisposición de complicaciones de la superficie ocular en pacientes con Síndrome de Stevens-Johnson en estado crónico, tal es el caso del polimorfismo del gen

IL4R. En su alelo Gln551Arg se encontró incrementado significativamente en pacientes japoneses.

Oftalmológicamente, la inflamación de la superficie ocular que se ve en el SSJ es totalmente diferente de la inflamación alérgica. En el SSJ las células calciformes en la conjuntiva se muestran extremadamente disminuidas, mientras que en las enfermedades alérgicas su número está aumentado.

IL4 induce la diferenciación del epitelio expresando IL4R dentro de las células calciformes

Se confirma RNA específico de IL4R expresado en las células del epitelio conjuntival.

El gen IL4R en la superficie ocular puede jugar un rol importante en la inflamación.²²

5.3 Manifestaciones Clínicas.

Se caracteriza clínicamente por un comienzo repentino que puede estar precedido por un pródromo de 1 a 14 días con fiebre de 39 a 40°C, síntomas de tipo gripal, rinitis, tos, astenia, cefalea, odinofagia, náuseas, vómito, mialgias, artralgias, sensibilidad leve a moderada de la piel, sensación urente o prurito en conjuntivas.

Un mínimo de dos mucosas se encuentran involucradas.

Estos pacientes a menudo reciben un tratamiento antimicrobiano y antiinflamatorio que más tarde puede dificultar la identificación del factor etiológico.⁷

Manifestaciones cutáneas.

La característica fundamental es una lesión cutánea papular eritematosa, ésta desarrolla un halo de eritema que a su vez está rodeado por una zona pálida y, con frecuencia, por otro halo externo de eritema; este tipo de lesiones es lo que Bateman describió en 1814 y se conoce como “en tiro al blanco” o “en iris”. Se extiende por expansión periférica normalmente desarrolla una vesícula central, se asocian con el signo de Nikolski positivo.¹¹

Las lesiones muy recientes son de color rosado o rojo. Más tarde se vuelven cianóticas. Tras la exfoliación epidérmica queda un color rojo brillante.



Fig. 8. La disposición concéntrica, dividida en colores de la pápula maculosa se origina a causa de la intensidad diversa del eritema que rodea la hemorragia dispuesta en el centro.²³

Algunas de estas lesiones evolucionan hacia la formación de ampollas flácidas o más raramente hemorrágicas. El techo de las ampollas experimenta una necrosis y se rompen con facilidad.¹¹



Fig. 9. Estadio avanzado: erupción macular generalizada con desprendimiento de la epidermis necrótica.⁷

La topografía es hacia la cara, el tronco y extremidades, que posteriormente se diseminan en todo el cuerpo y confluyen entre sí.⁷



Fig. 10. Lesiones en tronco cara y extremidades.²⁸

La epidermis necrótica se desprende como papel mojado, deja extensas zonas denudadas y erosiones exudativas.

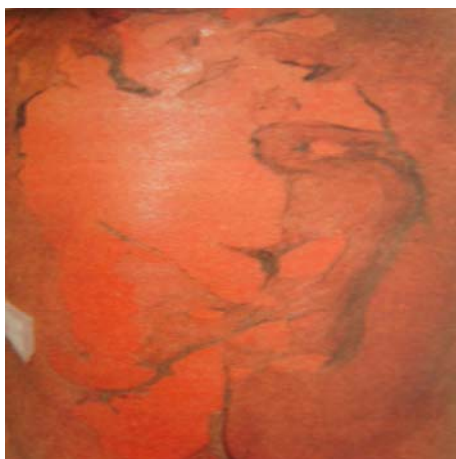


Fig. 11. Desprendimiento generalizado difuso de la epidermis de toda la espalda. ⁷

Las lesiones cutáneas se vuelven muy dolorosas y producen gran pérdida de la epidermis y formación de flictenas.

La extensión de este desprendimiento es uno de los factores pronósticos principales. La exfoliación es más pronunciada sobre los puntos de presión como espalda y hombros ¹⁶.

En los casos severos el compromiso de los anexos cutáneos pueden conducir al desprendimiento de las uñas de las manos y los pies y la caída de las cejas y las pestañas.

Un pequeño porcentaje de enfermos presenta sólo eritema confluyente y zonas erosivas, pero el 90% tienen además lesiones aisladas, salpicadas en la proximidad de las erosiones.

Éstas son máculas de borde mal definido, con forma irregular, y pueden tener un centro más oscuro o ampolloso.³



Fig. 12. Se observan que existen lesiones purpúricas, confluentes, ampollosas en toda la extensión del tronco y de las extremidades. Nótese en la cara las áreas de desprendimiento, Signo de Nikolsky.²⁴

Como ocurre en otros cuadros dermatológicos o en los pacientes quemados, la pérdida de funcionalidad de grandes superficies cutáneas origina alteraciones sistémicas que contribuyen a la gravedad del síndrome de Stevens-Johnson.

La alteración de la función de barrera ocasiona la pérdida de agua, electrolitos, calor y favorece la entrada de gérmenes a través de la piel o de otros epitelios como el digestivo produciendo sepsis, ésta es la causa del fallo multiorgánico que con frecuencia ocasiona la muerte en los pacientes con síndrome de Stevens-Johnson.

Un adulto con afectación del 50% de la superficie corporal pierde diariamente a través de la piel, por exudación y evaporación, dos o tres litros de agua. A través de la piel enferma se pierde también calor. Además, el centro

termorregulador hipotalámico se altera por los mediadores de la inflamación y procura elevar la temperatura corporal, produciendo escalofríos permanentes y un intenso hipercatabolismo.

La liberación de hormonas de estrés aumenta este catabolismo y pueden producir resistencia a la insulina, con hiperglucemia y glucosuria.³

Manifestaciones bucales.

Las lesiones mucosas se observan de manera simultánea con el eritema cutáneo o lo anteceden.

Casi todos los pacientes presentan lesiones mucosas incluyendo erosiones orales.

Se presentan vesículas, ulceraciones, pseudomembranas y costras hemorrágicas.

Las máculas y lesiones poco profundas dan la apariencia de úlceras aftosas, cuando la mácula se rompe la lesión mucosa llega a ser una profunda erosión eritematosa, después se cubre por un exudado pseudomembranoso.

2

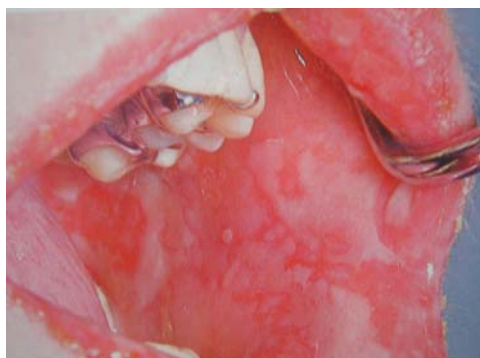


Fig. 13. Erosiones cubiertas por fibrina en un paciente con SSJ inducido por fenilbutazona.²³

Las lesiones mucosas son anunciadas por una sensación de ardor y dolor en los labios y la mucosa oral y el desarrollo de edema y eritema en las áreas afectadas.⁷

Las lesiones en cavidad oral pueden surgir en la mucosa, paladar y el borde de los labios, son dolorosas, sensibles a la palpación y provocan dificultades alimentarias y respiratorias e hipersalivación.



Fig. 14. Erosiones amplias, muy dolorosas, con seudomembranas fibrinosas.²³

Se manifiestan áreas denudadas y costrosas en los labios e interior de la cavidad bucal.



Fig. 15. Estado de curación en el labio superior después de cuatro semanas de curso patológico.²³

El proceso patológico puede extenderse hacia las encías, la lengua, la faringe y la cavidad nasal.⁷

Manifestaciones oculares.

Lesiones oculares en un 90% (que con llevan un riesgo elevado de secuelas).³

Los párpados pueden mostrar erupción generalizada con costras hemorrágicas en los bordes palpebrales. Es posible que haya conjuntivitis leve que se resuelva sin complicaciones o afección grave de éstas con vesículas y pseudomembrana. Puede haber conjuntivitis purulenta por infección secundaria.



Fig. 16. Sinequia conjuntival; secuela de SSJ.³

Las superficies conjuntivales desnudas pueden curar con formación de simbléfaron o anquilobléfaron. Las alteraciones cicatrízales originan deformaciones palpebrales y triquiasis.¹⁰



Fig. 17. Eritema difuso de la cara con desprendimiento de las pestañas, erosiones severas y costras hemorrágicas de los labios.⁷

También hay pérdida de células caliciformes en la conjuntiva, deficiencia de lágrimas y síndrome de ojo seco.

Con falta de mucina en lágrimas las complicaciones corneales secundarias a las anormalidades conjuntivales y palpebrales son las complicaciones oculares más importantes de la enfermedad. Puede haber ulceración incluso perforación corneal. Aparece fotofobia con una conjuntivitis catarral, bilateral purulenta e incluso pseudomembranosa con úlceras corneales y secreción hialínica.¹⁰



Manifestaciones genitourinarias.

La involucreción genital consiste en hemorragias, vesículas, inflamación, ampollamiento en la vulva y glándula, con obstrucción del meato uretral y la consecuente retención de orina en ambos sexos.¹⁰



Fig. 18. Eritema y pequeñas lesiones en el glande. ³³

La uretritis determina micción dolorosa y puede llevar también a la retención urinaria. ³¹

Otras manifestaciones.

El daño de otros epitelios, como el respiratorio o digestivo, y las complicaciones de la insuficiencia cutánea aguda agravan el cuadro produciendo la muerte en un 30% de los casos.

En la tráquea, bronquios y tracto gastrointestinal se ha observado macroscópica y microscópicamente la existencia de despegamiento epitelial extenso, similar al presente en la piel. Se desconoce la prevalencia de estas lesiones en los enfermos con síndrome de Stevens- Johnson, pero se estiman erosiones en la tráquea y los bronquios en un 20% de los casos. Como estas lesiones suelen asociarse con la aparición de distrés respiratorio agudo del adulto, su presencia es indicativa de un pronóstico muy malo. ³

También parecen lesiones vesículo-vulosas en la mucosa de las conjuntiva nasal. La afectación visceral puede aparecer en pacientes que presentan lesiones cutáneas poco extensas.

Probablemente los mecanismos de producción de estos daños viscerales sean similares a los que producen las lesiones cutáneas.

Interesantemente el cuero cabelludo no se involucra.³

Evolución de la cicatrización.

Los datos sobre la evolución temporal de la cicatrización no han sido sometidos a un estudio formal.

Las lesiones cutáneas continúan surgiendo por días y en ocasiones durante las semanas consecutivas. 7 o 10 días tras el inicio del cuadro es frecuente ver zonas de regeneración epidérmica, incluso aunque pueda haber lesiones activas en otras zonas del cuerpo.

Las zonas de presión y alrededor de los orificios tardan más en curar.



Fig. 19. Evolución a los 18 días.²⁴

La piel que no se ha exfoliado en la fase aguda se separa en capas, sobre todo en palmas y plantas también pueden desprenderse las uñas y las pestañas. La epitelización es completa en 20 ó 30 días.³



*Fig. 20. Evolución a los 25 días.*²⁴



*Fig. 21. Desprendimiento completo de la piel de la cara.*²⁴

5.4 DIAGNÓSTICO.

Puede hacerse habitualmente por las características clínicas representadas por lesiones distintivas que van desde máculas en diana hasta ampollas flácidas con tendencia a la hemorragia y necrosis que comprometen por lo menos dos mucosas así como distribución simétrica. Si existen factores de riesgo asociados a la enfermedad, es importante tener en cuenta que los antecedentes de exposición a medicamentos sean las últimas 3 semanas.¹⁴

Los hallazgos más frecuentes son:

- Hipoproteinemia.
- Fiebre.
- Conjuntivitis.
- Alteración de la consciencia.
- Hipotensión. ³

5.4.1 Métodos de diagnóstico.

➤ Biopsia.

En los casos atípicos o dudosos es útil la biopsia de piel que revelará grados variables de necrosis en los queratinocitos rodeados por linfocitos, edema de la dermis capilar escaso infiltrado linfocitario perivascular y formación de ampollas subepidérmicas. Abundantes depósitos de factor de necrosis tumoral alfa en la epidermis.

Inicialmente aparece necrosis de los queratinocitos basales y de células aisladas por toda la epidermis.

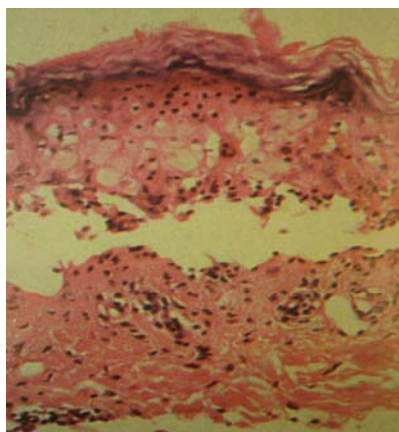


Fig. 22. Necrosis eosinofílica de la epidermis con escasa respuesta inflamatoria en la dermis. Obsérvese la separación en la zona de unión. ⁷

En la etapa tardía existe necrosis de todo el espesor de la epidermis y desprendimiento de ésta, con formación de hendiduras subepidérmicas por encima de la membrana basal. Infiltrado inflamatorio escaso o nulo en dermis. ⁽⁷⁾

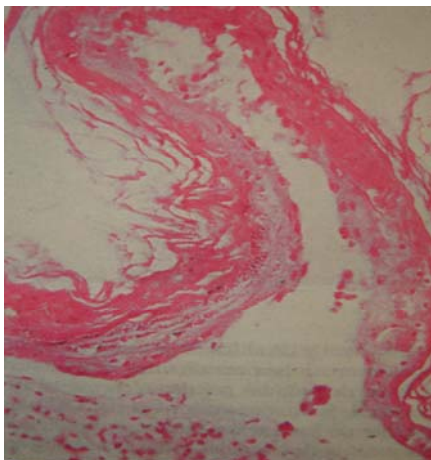


Fig. 23. La epidermis completamente necrótica se ha desprendido de la dermis se ha doblado como una lámina. ⁷

➤ **Hematología.**

Estos pacientes pueden desarrollar una leucocitosis moderada, un desequilibrio hidroelectrolítico, microalbuminuria, hipoproteinemia, aumento de los niveles de transaminasa hepáticas y anemia.

Eosinofilia mayor a $1.000/\text{mm}^3$

En la fase aguda pueden presentar una reducción transitoria del nivel de CD4+ acompañada por una reducción de la citotoxicidad por células killer alogénicas y naturales con normalización de este parámetro después de 7 a 10 días. ¹¹

La neutropenia está en correlación con un mal pronóstico. Algunos artículos han comunicado la presencia de complejos inmunes circulantes, no obstante este hallazgo en general no se asocia con un consumo de los factores del complemento.

Alrededor del 5% de los pacientes presentan alteraciones renales como proteinuria y aumento del nivel de nitrógeno ureico en sangre.⁷

Radiografía de tórax.

Para una evaluación más detallada y de acuerdo en la severidad de los casos pueden solicitarse radiografía de tórax.²⁴

La radiografía de tórax hace evidente cambios pulmonares en complicaciones por neumonía o en lesiones graves del árbol respiratorio

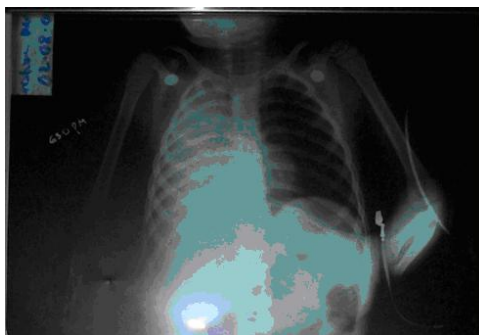


Fig. 24. Se observa radiopacidad de todo el hemitórax derecho, compatible con la clínica de un paciente con síndrome de Stevens -Johnson.²⁴

Es importante recordar la exquisita sensibilidad cutánea y el signo de Nikolski positivo como clave diagnóstica para su distinción.¹²

Examen de orina.

Se buscan células epiteliales en orina que nos indicarían necrosis tubular aguda.¹¹

Cultivos bacterianos de sangre orina y piel.

Las bacterias involucradas con mayor frecuencia son *Estafilococos aureus*, *Pseudomonas aeruginosas*.⁷

Electrolitos.

Los valores de electrolitos son anormales en involucración severa de la piel y mucosas membranales esperando pérdida de fluidos. Estos valores son una guía para la terapia de reemplazo de electrolitos.²

5.4.2 Diagnóstico diferencial.

La dificultad diagnóstica puede surgir en dos situaciones:

1) En el caso de exantemas maculares virales o inducidos por fármacos, en los cuales es difícil predecir si el cuadro progresara a síndrome de Stevens-Johnson.

2) En otras, erupciones cutáneas caracterizadas por eritema y exfoliación cutánea generalizada⁷

Entre los principales se encuentran:

- ❖ ***Eritema multiforme.***
- ❖ ***Erupción morbiliformes macular.***
- ❖ ***Erupciones farmacológicas fija ampollar multilocular.***
- ❖ ***Pénfigo vulgar.***
- ❖ ***Penfigoide ampolloso.***
- ❖ ***Dermatitis herpetiforme.***
- ❖ ***Impétigo contagioso.***
- ❖ ***Enfermedad del injerto contra huésped.***
- ❖ ***Síndrome de la piel escaldada por estafilococo.***

5.5 TRATAMIENTO.

Los objetivos del tratamiento comprenden el control de las causas o las enfermedades subyacentes, el tratamiento de los síntomas y la prevención de la infección.⁹

Entre los factores que explican la persistencia de numerosas controversias sobre la terapéutica del síndrome de Stevens-Johnson están:

La dificultad para predecir el grado final de despegamiento cutáneo cuando se ve a los pacientes al comienzo del cuadro, la escasa incidencia del proceso que hace muy difícil la realización de estudios controlados.

Se sugieren varios tipos intervenciones tales como:

➤ ***Retirada del agente causal.***

No hay pruebas de laboratorio que permitan confirmar un fármaco como causante de esta reacción. En la práctica clínica, la determinación del agente causal (o sospechoso) se hace atendiendo fundamentalmente a criterios cronológicos (siendo más probable que el fármaco causal se empezase a administrar entre 1 y 3 semanas antes del inicio de las manifestaciones clínicas) y al conocimiento previo de que algunos fármacos ocasionan SSJ con más frecuencia que otros.

Cuanto las lesiones permitan suponer el diagnóstico, excepto en ocasiones muy contadas, deben retirarse todos los medicamentos que el paciente reciba, tratándose posteriormente las posibles complicaciones.⁷

En un estudio donde a una larga serie de pacientes se retiraron sistemáticamente todos los fármacos, la incidencia de reacciones adversas atribuibles a la supresión de fármacos.

Se ha sugerido hacer una evaluación de la relación riesgo beneficio antes de suspender el fármaco.

Se ha observado que la mortalidad es menor en aquellos pacientes a los que se ha retirado precozmente el fármaco causal (cada día de adelanto en la retirada del fármaco se asocia con una disminución de la mortalidad del 30%), mientras que la mortalidad aumenta en los pacientes en los que el fármaco inductor del cuadro tenía una vida media larga. El agente causal debe dejar de administrarse cuanto antes.

➤ **Tratamiento sintomático.**

El tratamiento de los enfermos con lesiones extensas debe realizarse en unidades de quemados o de cuidados intensivos. El transporte hacia las mismas debe realizarse procurando evitar el daño a la piel enferma.

Los principios de la terapéutica son similares a los de los pacientes con quemaduras.

Medicamentos como el acetaminofén para reducir la fiebre, anestésicos tópicos (especialmente en lesiones orales), enjuagues bucales tibios con sal o solución de difenhidramida, xilocaina y caopectate para alivio sintomático.

✓ *Monitorización.*

Entre los datos que deben ser controlados con frecuencia están los indicadores de la función respiratoria (frecuencia respiratoria, radiografía de tórax, gasometría), hemodinámica (frecuencia cardíaca, presión arterial, diuresis) y nivel de conciencia.

Los estudios de laboratorio que requieren un control diario son hemograma, electrolitos en suero y orina, urea y creatinina, glucemia, glucosuria y fosforemia. Otro de los parámetros a controlar diariamente es la extensión de la superficie afectada, expresada como porcentaje de la superficie corporal total.

Deben valorarse sólo las zonas en las que la piel se ha despegado o puede despegarse (con signo de Nikolsky).

La superficie afectada es un índice importante para valorar la necesidad de fluidos.

✓ *Reposición de líquidos.*

Cuando la superficie cutánea alterada es extensa, se inicia la reposición de líquidos por vía intravenosa.

La cantidad de líquidos se calcula midiendo el área despegada y despegable. Las necesidades de los pacientes con SSJ son de dos tercios o tres cuartos de lo que necesita un paciente quemado en la misma extensión. Una buena medida de una reposición adecuada es que la diuresis se mantenga entre 0,5 y 1 ml/kg/h. ³

✓ *Tratamiento antibiótico.*

La infección es un riesgo permanente en los pacientes con SSJ. Su origen está en la propia piel del paciente y en su tubo digestivo. Para disminuir el riesgo de infección nosocomial las manipulaciones sobre el paciente deben realizarse con técnicas de aislamiento profiláctico de contacto.

Es discutida la utilidad de los antibióticos profilácticos. Se recomienda emplearlos cuando se sospecha de posible sepsis.

El diagnóstico de sepsis es difícil y debe valorarse siempre de forma cuidadosa qué tratamiento antibiótico emplear y cuándo debe iniciarse.

Los siguientes signos son indicativos de infección sistémica:

La alteración del estado general o del nivel de conciencia, la aparición de fiebre elevada (dato menos valioso porque es frecuente la fiebre en ausencia de infección), las alteraciones en la función respiratoria o en el estado hemodinámico.

Una vez que se indique antibióticoterapia empírica, ésta debe cubrir los agentes etiológicos más frecuentes: *Staphylococcus aureus*, y gramnegativos de la flora digestiva, en particular *Pseudomonas aeruginosa*. Los niveles séricos de antibióticos deben ser controlados porque la farmacocinética está alterada en estos pacientes.²⁵

✓ *Nutrición.*

Para compensar el estado hipercatabólico y teniendo en cuenta la habitual disfagia de estos enfermos debe iniciarse cuanto antes una nutrición enteral hipercalórica e hiperproteica a través de una sonda de silicona. Esta dieta junto con las alteraciones del metabolismo de glúcidos hace necesaria, con frecuencia, la administración de insulina intravenosa.

✓ *Cuidado de la piel.*

Es frecuente la realización de un debridamiento quirúrgico extenso para eliminar la piel necrótica, seguido de la aplicación de gasas vaselinadas, hidrogeles, xenoinjertos porcinos, aloinjertos cutáneos criopreservados o análogos de colágeno.

Se ha recomendado también el empleo de cobertura semisintética de nailon, colágeno porcino y silicona (Biobrane).³

En algunos centros se emplean colchones fluidificados que aumentan la comodidad del paciente al homogeneizar y disminuir la presión en las zonas

de apoyo. Estas camas mantienen al paciente caliente pero presentan los inconvenientes de aumentar la pérdida de líquidos y producir, en algunos enfermos, desorientación que puede confundirse con la producida por la infección sistémica.²⁶

✓ *Cuidado de los ojos y las mucosas.*

Los cuidados oculares son fundamentales para evitar las secuelas. Cada 1-2 horas debe aplicarse un colirio antiséptico/antibiótico. Se aplican lágrimas artificiales sin conservantes tipo hialuronato sódico cada hora, escarificación para retirarlas.

Diariamente el paciente debe ser explorado por un oftalmólogo, que romperá las sinequias que se formen.³

Varias veces al día se retirarán los restos epiteliales de la cavidad oral, nasal y de los genitales y se aplicará un aerosol antiséptico (clorhexidina).¹⁰

➤ **Tratamiento orientado a frenar la evolución de la enfermedad.**

Las bases teóricas sobre las que se sustenta son la participación de reacciones inmunitarias en la enfermedad y la apoptosis como mecanismo de muerte celular en la epidermis afectada.

Por ello se ha indicado la utilización de corticosteroides, inmunosupresores, plasmaféresis, fármacos con efecto modulador de las citocinas e inmunoglobulinas.

✓ *Corticoides.*

Algunos autores postulan el empleo de corticoides con la finalidad de detener el proceso inmune que daña la piel. Las bajas cifras de mortalidad observadas en varias series de casos de pacientes tratados en servicios de

dermatología o alergia han sido consideradas una prueba a favor de la eficacia de este tratamiento. Sin embargo, estas series no aportan datos sobre los factores pronósticos al comienzo del cuadro, por lo que su validez externa debe ser cuestionada.

Más aun se ha mostrado un peor pronóstico de los pacientes tratados con corticoides. En pacientes con formas graves de síndrome de Stevens-Johnson, con afectación superior al 80% de la superficie corporal la mortalidad disminuyó del 66 al 33% tras el único cambio de suprimir la administración de corticoides.

Es razonable pensar que los corticoides puedan ser perjudiciales en estos enfermos, opinión que comparten numerosas autoridades en la materia.

Un estudio de casos y controles muestra que el uso reciente de corticoides se asocia con un riesgo de síndrome de Stevens-Johnson aumentado 54 veces, lo que plantea incluso la duda de que puedan tener un papel etiológico.³

✓ *Inmunosupresores.*

La ciclofosfamida, por su supuesta actividad sobre los linfocitos citotóxicos, podría ser beneficiosa en el SSJ. A pesar de esta consideración teórica, no se ha demostrado su eficacia clínica. La dosis recomendada es de 3 mg/Kg/día.

Se han administrado a algunos pacientes dosis altas de ciclofosfamida, describiendo los autores una detención en el progreso de la enfermedad. En la mayor parte de estos casos la ciclofosfamida comenzó a administrarse tras varios días de ingreso hospitalario, y tras tratamientos con corticosteroides considerados ineficaces, por lo que es probable que la progresión de las lesiones sea la correspondiente a la historia natural de la enfermedad, sin que se demuestre un efecto de la ciclofosfamida.

El empleo de la ciclosporina se basa en su actividad sobre los linfocitos T, en sus probables efectos sobre el factor de necrosis tumoral y su efecto antiapoptótico. Se ha descrito su administración a varios enfermos, señalando los autores un resultado positivo.

En algunos de los casos descritos se ha observado la recurrencia de la enfermedad al suprimir la ciclosporina, lo que podría interpretarse como un efecto de rebote tras la detención de la enfermedad por la ciclosporina.

✓ *Plasmaféresis.*

La realización de plasmaféresis podría teóricamente mejorar el síndrome de Stevens-Johnson al acelerar la eliminación del fármaco nocivo, dificultar las reacciones inmunológicas y disminuir los niveles de citocinas inflamatorias.

En la literatura se encuentran descripciones de más de 25 casos tratados con plasmaféresis, afirmando que produce un efecto benéfico.

La experiencia sobre este tratamiento es de hace 10 años, cuando seis pacientes fueron tratados con dos sesiones de intercambio de gran cantidad de plasma en días consecutivos. No se observaron alteraciones en la evolución, ni en el estado general de los pacientes.

La media de la superficie afectada al ingreso y tras la plasmaféresis fue del 24 y 41%, respectivamente. Ante la ausencia de pruebas de su eficacia se abandonó este tratamiento por suponer un riesgo en pacientes gravemente enfermos.

✓ *Agentes anticitocinas.*

Además de la ciclosporina, se han empleado otros fármacos que pretenden actuar sobre las citocinas.

Se ha descrito la administración a un paciente, con buenos resultados, de pentoxifilina, fármaco que disminuye la producción de factor de necrosis tumoral.

El empleo de talidomida, que inhibe la acción del factor de necrosis tumoral, resultó ser perjudicial en un ensayo al aumentar paradójicamente los niveles de TNF.³

✓ *Inmunoglobulinas.*

Es en 1992 cuando se utiliza por primera vez en una niña con síndrome de Stevens-Johnson.³⁰

La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) es derivada del plasma de pacientes donantes.

Consiste mayormente en IgG, contiene una gran variedad de anticuerpos, incluyendo autoanticuerpos contra proteínas como Fas.

La IGIV actúa a nivel del receptor de Fas bloqueando de este modo su unión con el LFas e impidiendo la apoptosis de los queratinocitos.

Su efecto es la neutralización de anticuerpos o antígenos circulantes, así como sus efectos moduladores como inhibición del daño mediado por el complemento y modulación de citoquinas.

Esto ha sido estudiado involucrando varios grupos de pacientes con un rango aproximado del 80% de supervivencia.²⁵

La dosis recomendada es de 1 g/Kg/DIA durante 3 días.

Para pacientes pediátricos la dosis es de 0.6g/Kg/día.²⁶

La IGIV posee otros efectos adicionales que apoyarían su utilización en síndrome de Stevens-Johnson, ya que puede disminuir las complicaciones infecciosas por sus propiedades antiinfecciosas, así como disminuye la pérdida de fluidos a través de la piel denudada, y posee efectos inmunomoduladores que contribuyen a beneficios en el tratamiento. Metry et publicaron 7 casos en los que se utiliza IGIV con éxito y realizan una revisión de la literatura especializada con respecto al uso de IGIV para síndrome de Stevens-Johnson.

Comunicaron que las mejores respuestas se obtuvieron con dosis de 0,5-1,0 g/kg/día administrado de 3 a 4 días con resultados dentro de los primeros 2 a 3 días después del inicio, en cuanto al uso concomitante de esteroides se determinó que prolonga el tiempo de respuesta con respecto al uso de IGIV sola.³⁰

Además, se ha descrito el uso profiláctico de inmunoglobulinas para prevenir recidivas en el síndrome de Stevens-Johnson.

En pacientes donde se ha declarado la hipersensibilidad a determinado medicamento, pero, que sin embargo, es necesario aplicar éste, se han recomiendan dosis de 200mg/kg/día cada 4 horas en un total de cuatro días.²⁷

Es importante mencionar que debido a la poca frecuencia con la que se presenta este síndrome la población de estudio es escasa y esto dificulta tener un rango de comparación significativo.⁷

5.6 Pronóstico.

El pronóstico de pacientes con síndrome de Stevens-Johnson depende de la severidad de la enfermedad y la calidad de los cuidados médicos. La tasa de mortalidad es baja aproximadamente del 5 % si la implicación de la superficie corporal es menor del 10% y aumenta a más del 25 al 35% cuando se implica más del 30% del área corporal. La edad avanzada, la presencia de lesiones cutáneas extensas, la neutropenia, la alteración de la infusión renal y el uso de múltiples fármacos se consideran signos pronósticos desfavorables.⁷

Con el objetivo de ser capaz de precisar la mortalidad en este tipo de pacientes, Bastuji-Garin y col. han propuesto recientemente un sistema de predicción que consiste en siete parámetros clinico-biológicos:

- 1.- Edad mayor de 40 años.
- 2.- Presencia de alguna enfermedad de tipo maligno o inmunológico.
- 3.- Taquicardia mayor de 120 latidos por minuto.
- 4.- Exfoliación epidérmica mayor del 10% de la superficie corporal.
- 5.- Nivel sérico de urea mayor de 10 mmol/L.
- 6.- Nivel sérico de glucosa mayor de 14 mmol/ L.
- 7.- Nivel sérico de bicarbonato menor de 20 mmol/ L.

Los rangos de mortalidad basados en el número de criterios positivos son los siguientes:

- 0 a 1 factor = 3%.
- 2 factores = 12%.
- 3 factores = 35%.
- 4 factores = 58%.
- 5 o más factores = 90%.

Se observó una correlación estrecha entre la mortalidad esperada y la mortalidad real.¹²

Las principales causas de fallecimiento son la septicemia debido a la vulnerabilidad que ocasiona la pérdida epitelial (p. ej., por *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas*, *Candida*), la neumonía, la hemorragia digestiva, el infarto de miocardio y la insuficiencia cardíaca. Con mucha menor frecuencia el deceso se debe a la insuficiencia renal y al shock hemodinámico.

La recuperación es lenta y puede tardar 3 a 6 semanas o más, según la presencia y el tipo de complicaciones, las lesiones del área genital pueden persistir por 2 meses.¹⁷ Las lesiones individuales pueden cicatrizar entre 1 y 2 semanas, a menos que ocurra una infección secundaria.¹⁵

La curación por lo general deja cicatriz y estenosis residuales en las áreas mucosas (anal, conjuntival y vulvovaginal).⁷

Las secuelas oculares son las más comunes afectan cerca del 35% de los pacientes, tales como:

- Ausencia de mucina en lágrimas.
- Cicatrices corneales.
- Sinequias palpebrales y conjuntivales.
- Queratitis.
- Fotofobia persistente.
- Ardor ocular e incluso amaurosis.
- Xerostomia.
- Ceguera.
- Simbléfaron (adherencia entre la cara interna de los párpados y el globo ocular).
- Engrosamiento del borde libre palpebral.

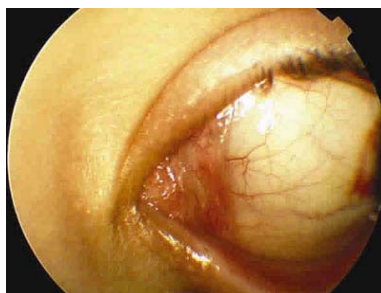


Fig. 25. Engrosamiento del pliegue semilunar del canto interno y del borde libre palpebral.²⁸

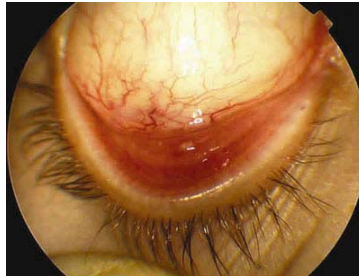


Fig. 26. Leve acortamiento del fórnix inferior.²⁸



Fig. 27. Membranas exudativas en torso inferior.²⁸

Las secuelas de piel y faneras :

- Cicatrices dérmicas.
- Pigmentación irregular.
- Anoniquia (pérdida de uñas).
- Alopecia.
- Distrofia ungueal.

Las secuelas en el área genital:

- Fimosis (constricción del orificio del prepucio de manera que no se puede retraer por encima de la punta del pene).
- Sinequia vulvovaginal.¹²

6. CONCLUSIONES.

El síndrome de Stevens-Johnson es una complicación poco frecuente, severa y de gran importancia en la práctica médica. Pese a su baja frecuencia, la importancia de estas reacciones se debe a que puede causar serias secuelas o llevar incluso a la muerte.

Por el momento no existe un método satisfactorio para predecir qué pacientes se encuentran en mayor riesgo de presentar esta reacción adversa a medicamentos. Las investigaciones intentan descubrir algún factor genético o de otra característica que pudiera predisponer a las enfermedades. No obstante, aún se requiere mucha más investigación al respecto. Por el momento debemos tener muy presente la posibilidad de estas manifestaciones y considerar en cada paciente la relación entre el riesgo y el beneficio.

Para la mayor parte de las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos el tratamiento se limita al reconocimiento precoz de los síntomas, el retiro del medicamento implicado y las medidas de sostén vital.

Los clínicos deben evaluar cuidadosamente todas las reacciones adversas cutáneas y suspender rápidamente los medicamentos preescritos, especialmente cuando existen signos o síntomas que puedan indicar el inicio de una reacción cutánea grave. Una vez recuperado, debe indicarle al paciente el medicamento responsable y sus compuestos relacionados.

Finalmente debemos concluir en que la prevención sigue siendo la medida más eficaz contra las reacciones cutáneas graves. En ese sentido, los médicos deben preguntar a los pacientes sobre alergias a medicamentos antes de prescribir cualquier compuesto. También deben tener la responsabilidad del conocimiento de los medicamentos asociados con un mayor riesgo y las poblaciones más susceptibles al desarrollo de estas reacciones.

Actualmente la inmensa oferta de medicamentos hace prácticamente imposible que se conozcan todo acerca de todos los compuestos que se prescriban. Un buen comienzo sería seleccionar unos pocos medicamentos para la práctica clínica habitual en función de su eficacia, seguridad y costo, profundizando así en el conocimiento y nuestra experiencia de uso.

7. REREFENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. González A. Sanchez E. García E. **Reacciones adversas a medicamentos: síndrome de Stevens –Johnson**. InFARMATE. 2007; 14: 15-19.
2. Ongundele O. **Erythema Multiforme**. Medline. 2006, hallado en <http://eMedicine Specialties>Emergency Medicine>Dermatology>.
3. García I. Roujeau JC. **Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens Johnson: clasificación y actualidad terapéutica**. Actas Dermosifiliogr 2000; 91: 541-551.
4. Robbins y Contran. **Patología estructural y funcional**. 7ª. ed. México; Editorial Elsevier, 2005. pp. 26-32, 207-222, 1232-1233.
5. Ross M. **Histología texto y atlas color con biología molecular**. 4ª. ed. Buenos Aires, Argentina; Editorial Medica Panamericana, 2005. pp. 402-414.
6. Fuentes R. Galindas. **Corpus Anatomía humana general** vol I. 1ª. ed. Editorial Trillas, 1997. pp. 231-236.
7. Fitzpatrick. **Dermatología en medicina general**. 5ª. ed. Buenos Aires, Argentina; Editorial Medica Panamericana, 2001. pp. 22-29, 619-632.
8. Best & Taylor. **Bases Fisiológicas de la Práctica Médica**. 13ª. ed. Argentina, Editorial Medica Panamericana, 2003. pp. 353-378.
9. Goldsby R. Kindt T. **Inmunología**. 5ª. ed. Editorial Graw Hill Interamericana, 2004. pp. 5-9.
10. Orkin M. **Dermatología**. 1ª. ed. México; editorial El manual Moderno, 1994. pp. 732-733.
11. Magaña G. Magaña M. **Dermatología**. 1ª. ed. México; Editorial Medica Panamericana, 2003. pp. 165-168.
12. Garra G. **Toxic Epidermal Necrólysis**. EMedicine>Emergency Medicine>INFECTIONS DISEASES, 2007.

13. French L. ***Toxic Epidermal Necrólisis and Stevens Johnson Síndrome: Our Current Understanding***. Allergy International. 2006; 55: 9-16.
14. Tablante C. Madrid G. Madrid E. ***Síndrome de Stevens Johnson: Necrólisis Epidérmica Tóxica de etiología multifactorial***. Academia Biomédica Digital. 2006;
15. Parrillo S. ***Stevens-Johnson Syndrome***. Emedicine Specialities>Emergency Medicine>Allergy And Immunology 2007.
16. James W. ***Atlas a color y sinopsis de dermatología clínica***. 4. ed. España; Editorial Mc Graw-Hill Interamericana de España, 2001. pp. 140-143.
17. Katzung B. ***Farmacología***. 5ª. ed. México; Editorial Manual Moderno, 2005. pp. 382-387, 393-394, 583-584.
18. Goodman & Gilman. ***Las bases farmacológicas de la terapéutica***. 10ª. ed. España, Editorial Graw-Hill Interamericana, 2007. pp. 1254-1259.
19. Perreira F. Vijay A. ***Toxic epidermal necrólisis***. Journal of the American Academy of Dermatology 2007; 56: 181-200.
20. Stites D. ***Inmunológica básica y clínica***. 8ª.ed. México, Editorial El Manual Moderno. 1996. pp.473-483.
21. Ueta M. Sotozono C. ***Strong Asociation Between HLA-A*0206 and Stevens Johnson Syndrome in the Japanese***. American Journal of ophthalmology 2007;143:367-368
22. Ueta M. Sotozono C. ***Association of IL4R Polymorphisms with Stevens-Johnson Syndrome***. Journal of Allergy and Clinical Immunology 2007; 120: 1457-1459.
23. Strassburg M. Knolle G. ***Mucosa Oral Atlas a color de Enfermedades***. 3a. ed. Madrid España; Editorial Marban libros, 1996. pp. 592-595, 603-608, 617-625.

-
-
24. Balzar A. Yondieh C. ***Síndrome de transición : Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica***. Comunicación libres 2007; 665.
25. Neuman M. Nicar M. ***Apoptosis in Ibuprofen-induced Stevens - Johnson Syndrome***. Translational Research 2007; 149: 254-259.
26. French L. Trent J. ***Use of Intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrólisis and Stevens- Johnson Syndrome: our current understanding***. International immunopharmacology 2006; 6: 543-549.
27. Hebert A. Bogle M. ***Intravenous Immunoglobulin prophylaxis for recurrent Stevens-Johnson Syndrome***. J Am. Acad. Dermatol. 2004; 50: 286-288.
28. Ramos Al. Tejeda de Palacios. ***Síndrome de Stevens Johnson tras tratamiento por toxoplasmosis ocular***. Arch. Soc. Esp. Oftalmol 2004; 79.
29. Knowles S. Shear N. ***Recognición and Management of Severe Cutaneous Drug Reactions***. Dermatol. Clin. 2007; 25: 245-253.
30. Córdova IK. Ramírez D. Gamboa JD. ***Uso de Inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens Johnson***. Anales de Pediatría 2007; 67: 68-73.
31. Crosi A. Borges S. Estévez F. ***Reacciones adversas medicamentosas graves: síndrome de Stevens Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica***. Rev Méd Uruguay 2007; 20: 172-177.
33. Laskaris G. ***Patologías de la cavidad bucal en niños y adolescentes***. 1ª. ed. Colombia, Editorial Actualidades Médico Odontológicas Latinoamericana., 1999. pp.179.