



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

CARACTERÍSTICAS Y FACTORES
ETIOPATOGENICOS EN SÍNDROME DE STEVENS
JOHNSON.

T E S I N 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:

DIANA SOFÍA NOLASQUEZ CRUZ

TUTOR: Mtro. ISRAEL MORALES SÁNCHEZ

ASESORA: Esp. ROSA ISELA LUPERCIO LUNA

MÉXICO, D.F.

2016



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.

A mis padres:

Carmen Josefina Cruz López y Arturo Nolásquez Sánchez.

Porque el esfuerzo de estos cinco años no me corresponde únicamente a mí, no hay palabras suficientes que pudiera escribir para agradecerles el apoyo, amor y confianza que me han brindado, espero esto sea una pequeña muestra de agradecimiento para ustedes. Los quiero mucho. A mi madre la razón principal por la cual realice este tema.

A mi abuelo:

José Cruz Torres.

Donde quiera que estés sé que estarás muy orgulloso de los logros de todos y cada uno de tus nietos.

A mí amiga.

Denis Figueroa Ruiz.

Porque más que una amiga eres una hermana para mí, gracias por tantos años de amistad, por compartir tantas cosas conmigo y por qué haces de cada experiencia un recuerdo memorable.

A el Mtro. Israel Morales Sánchez

Por el apoyo y orientación que me brindó para la realización de este trabajo

A mi Universidad

Máxima casa de estudios, gracias por ser mi segunda casa durante estos años, es un placer para mí decir que soy orgullosamente egresada de la Facultad de Odontología de la Universidad Nacional Autónoma de México.

-Para alcanzar algo que nunca has tenido tendrás que hacer algo que nunca hiciste.- (anónimo)-

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	5
OBJETIVO.....	5
CAPÍTULO 1. SÍNDROME DE STEVENS JOHNSON.....	6
1.1 Definición.....	6
1.2 Antecedentes.....	6
1.3 Clasificación.....	8
1.4 Incidencia.....	13
1.5 Mortalidad.....	13
CAPÍTULO 2. FACTORES ETIOPATOGÉNICOS.....	14
2.1 Agentes infecciosos.....	14
2.1.1 Virus.....	14
2.1.2 Bacterias.....	17
2.1.3 Hongos.....	20
2.2 Agentes químicos.....	22
2.2.1 Medicamentos.....	22
2.2.2 Inmunizaciones.....	28
2.3 Factores Genéticos.....	28
CAPÍTULO 3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS.....	32
3.1 Fase prodrómica.....	32
3.2 Fase clínica.....	32
3.2.1 Signo de Nikolsky.....	35
3.3 Complicaciones.....	36
3.4 Secuelas.....	41
CAPÍTULO 4. ETIOPATOGENIA.....	44
4.1 Generalidades del sistema tegumentario.....	44
4.2 Uniones intercelulares.....	50
4.3 Patogénesis de las lesiones cutáneas.....	55
4.3.1 Complejo mayor de histocompatibilidad.....	56
4.3.2 Reacción de hipersensibilidad tipo IV.....	58
4.3.3 Granulicina.....	61
4.3.4 Ligando Fas-FasL.....	63
4.3.5 Granzima B.....	66
4.3.6 Citocinas.....	67
4.4 Patogénesis de las lesiones sistémicas.....	69

CAPÍTULO 5. DIAGNÓSTICO.....	71
5.1 Historia clínica.....	71
5.2 Biopsia de piel.....	71
5.3 Auxiliares diagnósticos.....	73
5.4 SCORTEN.....	75
5.5 Diagnóstico diferencial.....	77
CAPÍTULO 6. TRATAMIENTO.....	82
6.1 Tratamiento de sostén.....	82
6.2 Tratamiento adyuvante.....	85
CONCLUSIONES.....	91
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	92



INTRODUCCIÓN

Descrito en 1922 por Albert Mason Stevens y Frank Chambliss Johnson, el síndrome de Stevens Johnson es un proceso es una toxicodermia grave en la que se produce la apoptosis masiva de queratinocitos dando como resultado necrosis epidérmica y de membranas mucosas, pudiendo involucrar conjuntiva ocular, mucosa oral, nasal, vaginal, uretral y área perianal, acompañada de un ataque al estado general de salud con potencial fatalidad, que afectan a pacientes de cualquier edad, raza y sexo.

El síndrome de Stevens Johnson es poco frecuente teniendo una incidencia anual de 1,2 a 6 casos por 1 millón; la importancia de este síndrome radica en su gravedad produciendo mortalidad que oscila entre el 5% de los casos, dependiendo principalmente del área corporal afectada y de la edad de los pacientes; es idiopático en el 50% de los casos, el resto de los casos corresponde a una reacción alérgica por diferentes factores.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) figuran entre las diez causas principales de defunciones en todo el mundo.

Por lo tanto es importante recordar que ningún medicamento está exento de riesgos y que un alto porcentaje de las RAMs están vinculadas a un diagnóstico equivocado, selección inadecuada del fármaco, prescripción incorrecta, incumplimiento del paciente y la automedicación.

El presente trabajo es una revisión bibliográfica sobre el síndrome de Stevens Johnson con el propósito de proporcionar los conocimientos sobre las características y factores etiopatogénicos del síndrome.

OBJETIVO

Describir que es el Síndrome de Stevens Johnson, las características clínico patológicas y los factores etiopatogénicos; así como identificar los medicamentos con mayor riesgo de producir Síndrome de Stevens Johnson.



CAPÍTULO 1. SÍNDROME DE STEVENS JOHNSON

1.1 Definición

El síndrome de Stevens Johnson es una enfermedad inflamatoria aguda, consecutivo a la acción de complejos inmunes mediados por hipersensibilidad que corresponde clínicamente a la manifestación del eritema multiforme mayor, es una toxicodermia grave en la que se produce la apoptosis masiva de queratinocitos dando como resultado necrosis epidérmica y de membranas mucosas, acompañada de un estado febril, estomatitis, conjuntivitis, adicionalmente pueden quedar implicados algunos otros órganos, puede aparecer en cualquier edad, cualquier raza y ambos sexos. Tiene un comienzo repentino pudiendo estar precedido por un pródromo que dura de 1 a 14 días. ¹⁻⁶

1.2 Antecedentes

Eritema multiforme

- Celso es el primero en reconocer la enfermedad en 25 a. C. a 50 d. C.
- Entre 1814 y 1835 se hace la descripción del eritema iris por rayer.¹
- En 1866 Ferdinand Ritter Von Hebra médico y dermatólogo austriaco que realizó importantes contribuciones en el estudio del eritema polimorfo. ^{1,7-9} Figura 1



Figura 1. Ferdinand Ritter Von Hebra. ¹⁰



El eritema multiforme (EM) o eritema polimorfo es una enfermedad aguda de la piel y de las mucosas de naturaleza inmunológica, que puede comportarse como crónica recurrente, y que se caracteriza por presentar lesiones cutáneas eritemato-bulosas de varios tipos y/o lesiones mucosas de tipo vesículo-ampollar.^{2, 11, 12}

Clínicamente se divide entre una forma menor o recurrente y las formas mayores que incluyen el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y el síndrome de Lyell o necrólisis epidérmica tóxica (NET).^{1, 7, 8}

Síndrome de Stevens Johnson

En 1922 la descripción del síndrome de Stevens Johnson se realizó por los pediatras estadounidenses, Albert Mason Stevens y Frank Chambliss Johnson, mediante la publicación conjunta en el *American Journal of Diseases* del caso clínico de 2 niños de 7 y 8 años de edad que presentaron fiebre, estomatitis, conjuntivitis y exantema generalizado asociado a máculas purpúreas con centro necrótico.^{1, 3-9, 13-17} Figura 2



Figura 2. Albert Mason Stevens.¹⁸

- En 1950 Bernard Thomas clasificó el eritema multiforme en menor y mayor.^{7, 8, 13}
- En 1956 el dermatólogo escocés Alan Lyell reportó una serie de casos de reacción mucocutánea de progresión rápida con áreas de necrosis y desprendimiento de la piel que se determinó como necrosis epidérmica tóxica o síndrome de Nyell.^{6-8, 13, 14}



1.3 Clasificación

Históricamente el eritema multiforme comprendía un espectro de la enfermedad que a menudo se clasificaba con base en el aumento de grados de severidad de la enfermedad. El espectro incluye una forma leve o menor y una forma más grave o mayor y el síndrome de Stevens Johnson. Completando el espectro la forma más severa de la enfermedad la necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Lyell's. Las características clínicas unificaron estas enfermedades bajo la etiqueta de eritema multiforme.¹⁹

En la actualidad existe evidencia que sugiere que el eritema multiforme, el síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, no son el mismo trastorno inmunológico. La necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) son variantes clínicas de una misma enfermedad dermatológica con diferente grado de severidad, compartiendo aspectos clínicos, etiológicos, histológicos y terapéuticos. Es considerado el síndrome de Stevens Johnson como una etapa inicial de una reacción dérmica cuya presentación más severa es la necrólisis epidérmica tóxica.^{3, 5, 6, 8, 9, 14-16, 19-25}

El eritema multiforme mayor y síndrome de Stevens Johnson son condiciones distintas; el eritema multiforme mayor está caracterizado por lesiones en diana con distribución acral, se describen las lesiones como típicas del eritema multiforme menor pero con afectación de la mucosa. El síndrome de Stevens Johnson fue relacionado a casos de afectación de las mucosas de manera más extensa, erupción de lesiones en diana atípicas, ampollas o descamación de la piel.^{8, 9}

La distinción entre eritema multiforme y síndrome de Stevens Johnson consisten en las observaciones con respecto a las diferencias en etiología, el patrón de distribución y la histopatología y no sólo limitado a las variaciones en la severidad de la enfermedad.⁸

La mayoría de los casos de eritema multiforme están relacionados con la infección recurrente del virus herpes simple, en contraste con el síndrome de Stevens Johnson que por lo general es una reacción idiosincrásica a las drogas.



El eritema multiforme suele afectar a adultos jóvenes entre los 20 y 30 años de vida, es poco frecuente menores de 3 años o mayores de 50 años, aunque aproximadamente el 20% de los casos reportados son niños; mientras que el síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica consiste en un denso infiltrado de linfocitos y apoptosis de los queratinocitos. ^{8, 19, 26, 27}

En 1993 Bastuji-Garin, Rzany et al. Propusieron un esquema de clasificación que es ampliamente pero no universalmente adoptado que define el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica de acuerdo con el grado de desprendimiento de la epidermis. Siendo el síndrome de Stevens Johnson, la pérdida epidérmica afecta a menos del 10% de la superficie total del cuerpo, mientras que necrólisis epidérmica tóxica implica mayor que 30% de la superficie total del cuerpo. El desprendimiento epidérmico entre 10 y 30% de la superficie total del cuerpo se clasifica como el síndrome de Stevens Johnson en transición a necrólisis epidérmica tóxica. ^{3-5, 8, 9, 14, 15, 17, 21, 22, 24, 26, 28, 29, 30-35}, Tabla 1, Tabla 2, Figura 3



Clasificación y características clínicas del eritema multiforme y desordenes relacionados	
Eritema multiforme menor	Principalmente enfermedad cutánea; lesiones en diana típicas o atípicas. Probables desencadenantes infecciosos. Menos del 10% de área de superficie corporal. A menudo distribución simétrica, con predilección por las superficies extensoras de las extremidades. Afectación de la mucosa infrecuente; cuando está presente, solamente un sitio se ve afectada, más comúnmente la boca. Las lesiones orales; eritema leve a severo, erosiones y úlceras.
Eritema multiforme mayor	Sólo afecta a la mucosa oral en raras ocasiones. Las lesiones cutáneas; además de al menos 2 diferentes sitios de la mucosa (mucosa oral normalmente afectada). Probable desencadenantes Infecciosos. Menos de 10% del área de superficie del cuerpo, pero más severo que el eritema multiforme menor. Simétricamente distribuido lesiones cutáneas típicas en diana y/o lesiones diana atípicas y elevadas. Las lesiones orales suelen ser generalizadas y severas.
Síndrome de Stevens Johnson	Principal diferencia con el eritema multiforme mayor, en base a la tipología y localización de las lesiones y la presencia de síntomas sistémicos. Probable desencadenante: drogas. Menos de 10% del área de superficie corporal, pero más severas que eritema multiforme mayor. Principalmente lesiones planas en diana atípicas y máculas atípicas en lugar de las lesiones diana típicas. Más generalizada, implica no solamente las áreas acrales. Múltiples sitios de la mucosa que involucrados; la cicatrización de lesiones de la mucosa. Prodrómica tipo gripe como síntomas sistémicos.
Síndrome de Stevens Johnson en transición a necrólisis epidérmica tóxica.	10- 30% de la superficie corporal afectada; involucración de la piel y la mucosa similar a la del síndrome de Stevens Johnson. Probable desencadenante: drogas. Prodrómico tipo gripe como síntomas sistémicos. Por lo general se caracteriza por máculas eritematosas mal definidos y lesiones en diana planas.
Necrólisis epidérmica tóxica	Necrólisis epidérmica tóxica con manchas se caracteriza por un desprendimiento epidérmico > 30% de la superficie del cuerpo; máculas purpúreas generalizadas o en diana atípicas planas. Necrólisis epidérmica tóxica sin manchas se caracteriza por un desprendimiento epidérmico > 10% de la superficie del cuerpo; grandes láminas epidérmicas y sin máculas o lesiones en diana.

Tabla 1. Clasificación y características clínicas del eritema multiforme y desordenes asociados.²⁶



Hallazgos clínicos de SSJ, SSJ traslapado con NET y NET			
Entidad clínica	SSJ	SSJ traslapado con NET	NET
Lesiones Primarias	Lesiones rojo oscuro Lesiones planas en "diana"	Lesiones rojo oscuro Lesiones planas en "diana"	Placa eritematosa mal delimitada desprendimiento epidérmico Lesiones rojo oscuro Lesiones planas en "diana"
Distribución	Lesiones aisladas confluentes (+) en cara y tronco	Lesiones aisladas confluentes (++) en cara y tronco	Lesiones aisladas raras confluentes (+++) en cara tronco y otros sitios
Afectación mucosa	Si	Si	Si
Síntomas sistémicos	Frecuentemente	Siempre	Siempre
Porcentaje superficie corporal de la piel desprendida	<10%	10-30%	>30%

Tabla 2. Hallazgos clínicos de SSJ, SSJ traslapado con NET y NET ¹⁴

En base al porcentaje de área corporal comprometida y la morfología de las lesiones se clasifica en:

- Síndrome de Stevens Johnson. Compromete menos del 10% de la superficie corporal con máculas de color púrpura o eritematosas o lesiones en diana atípicas no palpables.¹
- Superposición de síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Comprende del 10 al 30% de la superficie corporal con máculas de color púrpura diseminado o lesiones en diana atípicas planas.

- Necrólisis epidérmica tóxica. Con máculas de color púrpura, diseminadas de bordes mal definidos (spots) o lesiones en diana atípicas planas, con desprendimiento epidérmico de más del 30% de la superficie corporal.
- Necrólisis epidérmica tóxica. Sin máculas de color púrpura de bordes mal definidos. Consistente en ampollas y láminas de desprendimiento epidérmico de más del 10% de la superficie corporal y no estar precedido por máculas de color púrpura o lesiones en diana atípicas. ¹³ Figura 3

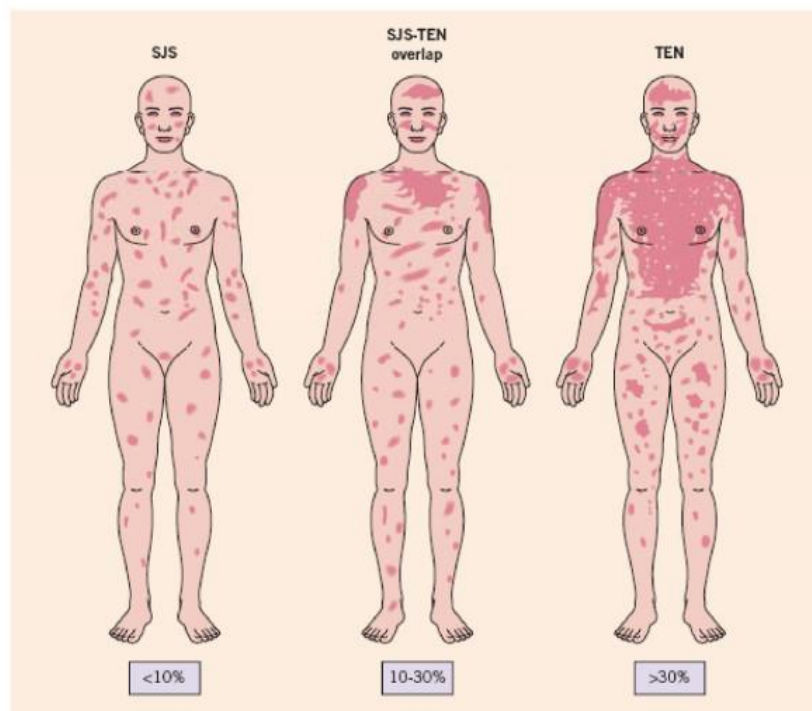


Figura 3. Representación que muestra la superficie de desprendimiento epidérmico en Síndrome de Stevens Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica. ⁶

Ayangco y Rogers en 2001 manejan una clasificación clínica integrando el eritema multiforme en base a otras clasificaciones y manifestaciones a nivel bucal.⁷

- Eritema multiforme menor
- Eritema multiforme mayor
- Síndrome de Stevens Johnson
- Necrólisis epidérmica tóxica
- Eritema multiforme bucal



Compartiendo características clínicas de lesiones en diana típicas o atípicas (en los primeros cuatro) y necrosis epitelial de extensión variable.

Se pueden manejar a los pacientes en dos grupos:

- Eritema multiforme (incluye eritema multiforme menor y mayor) éstos nunca desarrollan una NET.
- Complejo SSJ/NET (síndrome Stevens Johnson/interposición/necrólisis epidérmica tóxica).

Actualmente no se acepta la equiparación del eritema multiforme mayor y el síndrome de Stevens Johnson, éstos difieren en gravedad y factores causales, relacionando como factor causal el uso de fármacos recientes en el complejo SSJ/NET.²⁰

1.4 Incidencia

El síndrome de Stevens Johnson es un padecimiento cuya incidencia exacta anual en el mundo es desconocida, se estima que se presentan anualmente de 1,2-3 casos por millón de personas.^{3-5, 8, 14, 32} También se ha citado rangos entre 1,2-6 casos por millón por año.^{13, 16, 20, 22, 25, 26, 28, 33, 36, 37}

La gaceta médica de México en el año 2012 menciona una incidencia de 4,3 a 10 casos por millón de habitantes, siendo 20% pacientes en edades pediátricas.^{14, 29} Cada vez es más frecuente el reporte de pacientes adultos con infección por VIH que desarrollan el síndrome de Stevens Johnson registrándose al menos 1 caso por año en población portadora de VIH algunos autores citan hasta 15 casos por año.^{6, 14}

1.5 Mortalidad

La mortalidad es del 5% para el síndrome de Stevens Johnson, depende principalmente del área de superficie corporal comprometida y de la edad de los pacientes.^{3, 4, 13, 22, 28, 30, 31, 33,}

Se calcula que la mortalidad es de entre 10 y 30% en casos de superposición síndrome de Stevens Johnson /necrólisis epidérmica tóxica.^{8, 20, 28, 32}



CAPÍTULO 2. FACTORES ETIOPATOGÉNICOS.

El síndrome de Steven Johnson es una reacción mucocutánea potencialmente letal en el 50% de los casos es de condición idiopática, en otros casos es el resultado de la hipersensibilidad producida por factores precipitantes variados, incluidos infecciones por virus, bacterias y hongos, enfermedades de tejido conectivo, neoplasias malignas, radioterapia, inmunizaciones y múltiples medicamentos.³¹

Factores Predisponentes

- Edad avanzada
- Polimedicación
- Enfermedades subyacentes (alteraciones inmunológicas, neoplasias, etc.)
- Infecciones Virales (virus de inmunodeficiencia adquirida VIH)
- Propiedades farmacológicas y vías de administración del medicamento (en especial vía oral)³⁰

Las afectaciones que alteran la función inmunológica como el lupus eritematoso sistémico pueden aumentar el riesgo de aparición; los pacientes con VIH/SIDA tienen una incidencia más alta de reacciones cutáneas inducidas por fármacos.¹³

2.1 Agentes infecciosos

2.1.1 Virus

- *Coxsackie* 4, 7, 14, 20

Pertenece a la familia *Picornaviridae*, del género *Enterovirus*. Se divide en dos grupos: *Coxsackie* A y B. Éstos a su vez se subdividieron en serotipos designados por números en base a diferencias antigénicas:

Tipo A, del 1 al 22, 23, Tipo B, del 1 al 6. Figura 4

Causante de una gran gama de enfermedades algunas de ellas son: conjuntivitis hemorrágica aguda, cistitis aguda, fiebre aftosa humana (enfermedad de “la mano el

pie y la boca"), herpangina, miocarditis, pericarditis, meningitis, onicomadesis, entre otras.

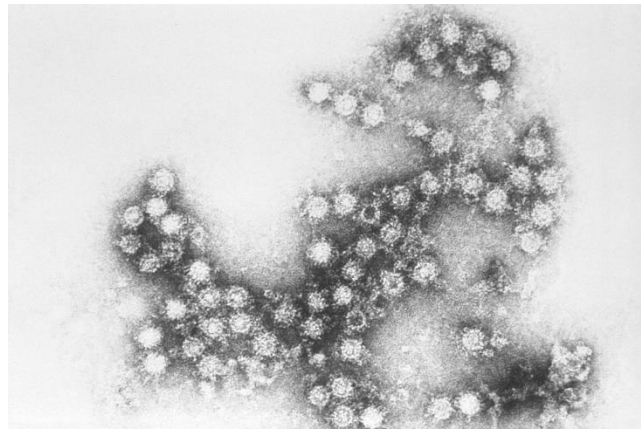


Figura 4. Coxsackie virus.³⁸

- Influenza 4, 7, 14, 20

Enfermedad infecciosa causada por un tipo de virus de ARN de la familia de los *Orthomyxoviridae*. Comprende cinco géneros: influenza virus A, B, C, Isavirus y thogotovirus. Afecta a las vías respiratorias y casos graves puede complicarse con neumonía; se transmite a través de gotas de secreción nasal, bronquial o saliva que contenga el virus, que son emitidas con la tos o los estornudos. Figura 5

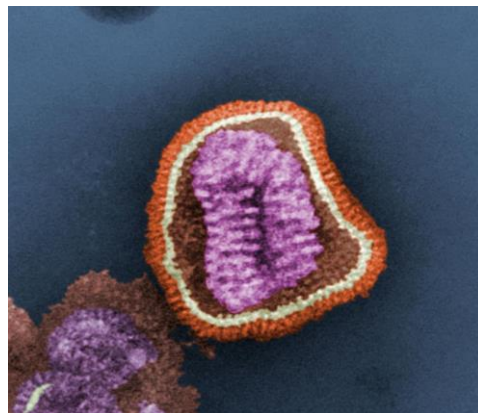


Figura 5. Virión del virus de gripe.³⁹

- Epstein-Barr 4, 7, 14, 20

Virus de la familia de los *herpesvirus*, especie: *Human herpesvirus 4* (HHV-4), es la principal causa de la mononucleosis infecciosa; infecta solo dos tipos de

células en el cuerpo humano: algunas células de las glándulas salivales y los glóbulos blancos o leucocitos.
Figura 6

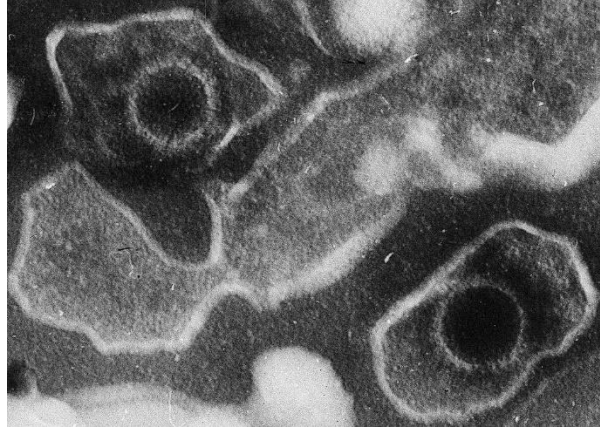


Figura 6. Vista en microscopio electrónico viriones de Epstein-Barr.⁴⁰

- Herpes Simple 2, 4, 5, 7, 9, 11, 14, 19, 20, 22, 26, 41

Virus de la familia de los *herpesvirus*, es un agente infeccioso común de piel, genitales y la mucosa oral y faríngea en humanos. Las más comunes son el herpes labial causados por *virus herpes simple tipo 1* (HSV-1) y herpes genital causado por *virus herpes simple tipo 2* (HSV-2). Figura 7

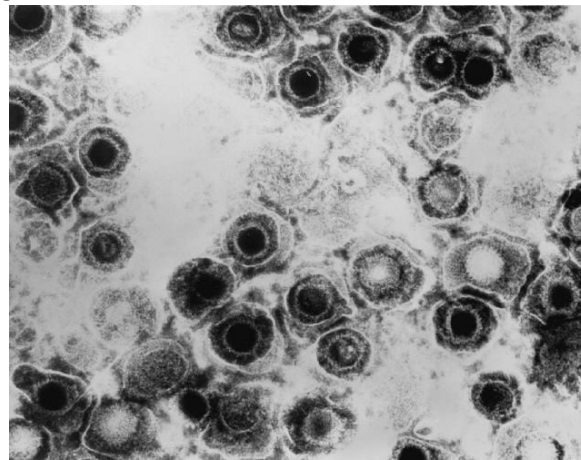


Figura 7. Foto microfotografía de un virus del herpes simple.⁴²

- Virus de inmunodeficiencia adquirida (VIH) ^{4, 7, 14, 20, 30, 34}
Es un *lentivirus* (de la familia *Retroviridae*), causante del síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Se divide en dos Especies VIH tipo 1 y 2.
Su genoma es una cadena de ARN mono catenario que debe copiarse provisionalmente al ADN para poder multiplicarse e integrarse en el genoma de la célula que infecta. Figura 8

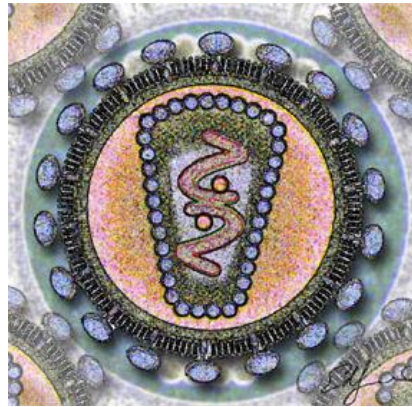


Figura 8. Representación del Virus VIH. ⁴³

Es más frecuente el reporte de pacientes adultos con infección de VIH que desarrollan síndrome de Steven Johnson, con registro de al menos 1 caso por año, algunos autores mencionan siendo hasta 15 casos por año y de éstos entre un 15-20% con etiología medicamentosa.⁸

2.1.2 Bacterias

- *Mycoplasma pneumoniae* ^{2, 5, 7-9, 13, 14, 22, 26, 32, 34, 41}
Es una bacteria comprendida dentro de la clase *Mollicutes*; género: *Mycoplasma*. Causa Neumonía atípica, un tipo de neumonía bacteriana. Tiene uno de los genomas más pequeños que se conocen. Figura 9

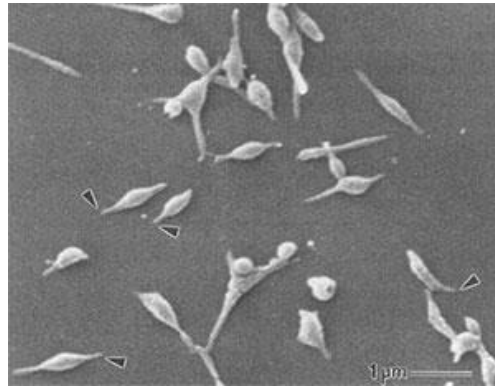


Figura 9. Micrografía electrónica de células de *Mycoplasma pneumoniae*.⁴⁴

- Estreptococo beta hemolítico del grupo A^{4, 7, 9, 14, 20}
El género Estreptococo es un grupo de bacterias formado por cocos grampositivos pertenecientes al filo *firmicutes*. (Figura 10). Especie *S. pyogenes* es el agente causal en las infecciones estreptocócicas incluyendo:
Faringitis estreptocócica, fiebre reumática aguda, fiebre escarlata, glomerulonefritis aguda y fascitis necrotizante.

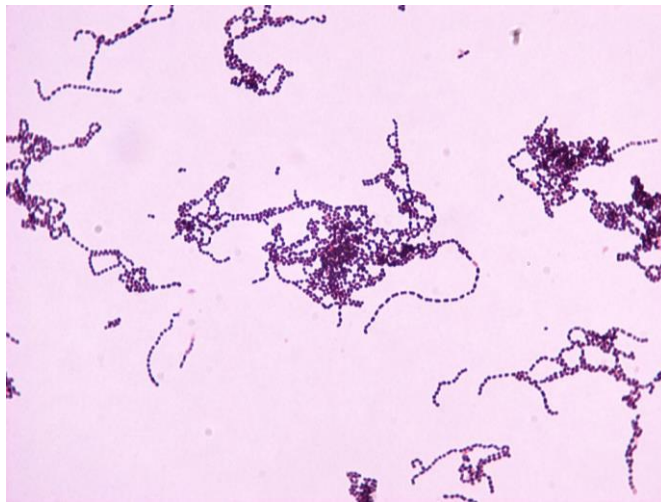


Figura 10. Estreptococo beta hemolítico del grupo A.⁴⁵

- *Corynebacterium diphtheriae*^{4, 7, 14, 20}
Es una bacteria Gram positiva, aerobia, catalasa positiva. También conocido como bacilo de Klebs-Löffler es el bacilo causante de la difteria, se caracteriza por la aparición de pseudomembranas firmemente adheridas, de exudado fibrinoso, que se forman principalmente en las

superficies mucosas de las vías respiratorias y digestivas superiores. Figura 11



Figura 11. Cultivo de *C. diphtheriae* en Tinción de Gram. ⁴⁶

- Rickettsia ^{4, 14, 20}

Es un género de bacterias que pertenece a la familia *Rickettsiaceae*; son bacterias intracelulares obligadas, Gram negativas, altamente pleomórficas pueden presentarse como cocos, bacilos o hifas. Causantes de enfermedades infecciosas como tifus clásico (transmitido por piojos), el tifus murino (por pulgas) y la fiebre de las Montañas Rocosas (por garrapatas) transmitidas por aerosoles, mordeduras, picaduras, rasguños, aguas y alimentos contaminados. Figura 12

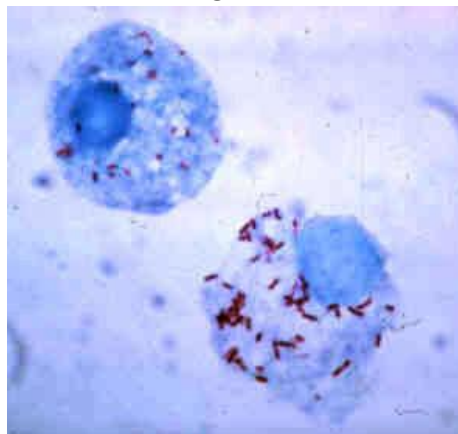


Figura 12. Células infectadas por *Rickettsia*. ⁴⁷

2.1.3 Hongos

- Histoplasmosis ^{7, 11}

Es una infección micótica granulomatosa sistémica, causada por un hongo dimorfo denominado *Histoplasma capsulatum*, que se adquiere por inhalación de las microconidias que se encuentra en el suelo, se inicia regularmente a nivel pulmonar y posteriormente puede diseminarse a diferentes órganos, pudiendo presentarse clínicamente como una infección asintomática, infección primaria pulmonar y cutánea aguda o crónica y formas secundarias diseminadas. Figura 13

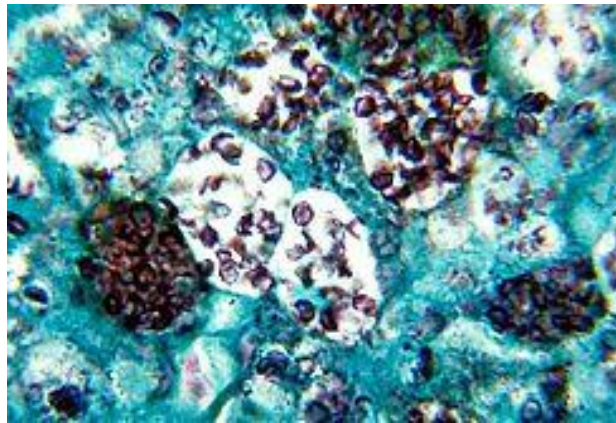


Figura 13. *Histoplasma capsulatum* en tinción argéntica. ⁴⁸

- Coccidioidomicosis ⁷

Es una infección fúngica causada por hongos dimórficos, transmitidos por el suelo, ascomicetos *Coccidioides immitis* y *C. posadasii*. Se caracteriza por lesiones granulomatosas en pulmón con posterior diseminación a tejido óseo, piel o sistema nervioso central. Figura 14

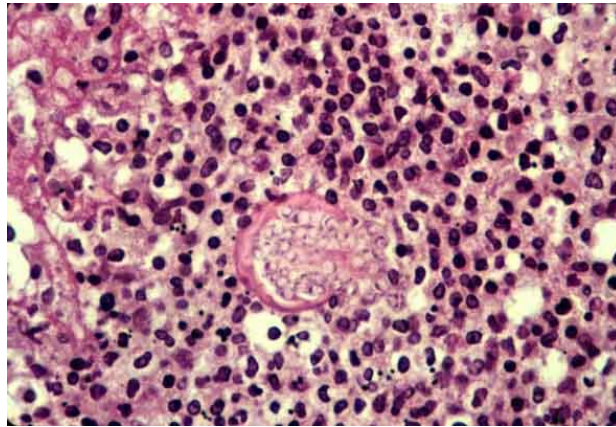


Figura 14. Fotomicrografía de los pulmones de un paciente con neumonía aguda coccidioidal. ⁴⁹

- Dermatofitosis o tiñas "Tinea" ⁷
Son micosis superficiales causadas por un grupo de hongos queratinofílicos estrechamente relacionados, denominados dermatofitos. Estos afectan la capa córnea de la piel, pelos y uñas. Los dermatofitos se dividen en tres géneros que se distinguen por las características morfológicas de sus macroconidios: *Trichophyton*, *Microsporum* y *Epidermophyton*. Figura 15

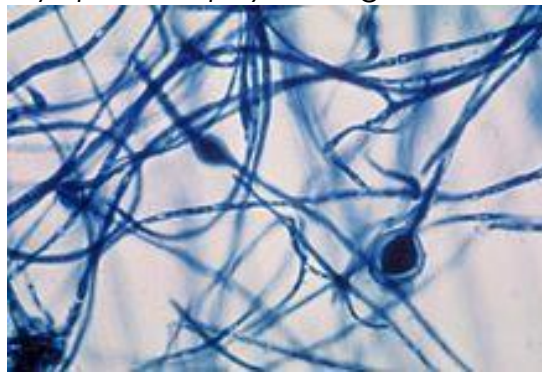


Figura 15. Clamidosporas del hongo *Microsporum audouinii*. ⁵⁰



2.2 Agentes Químicos

2.2.1 Medicamentos

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) se definen como todo efecto inesperado y perjudicial causado por un medicamento, no deseado por el médico o tratante que lo prescribió, que se presenta en pacientes que lo han recibido a dosis administradas con fines terapéuticos, profilácticos o diagnósticos. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud las RAMs figuran entre las 10 causas principales de defunciones a nivel mundial, sin distinción de grupo etario, sexo o raza.^{3, 36} Tabla 3

Clasificación de las reacciones adversas medicamentosas		
Reacciones que se observan en todos los pacientes expuestos.	Sobredosis	Reacción tóxica debido a un exceso de dosis, una alteración de la excreción o ambas.
	Efecto Secundario	Efecto farmacológico indeseable a las dosis recomendadas.
	Interacción medicamentosa	Acción de una medicación en la eficacia o toxicidad de otra medicación.
Reacciones que solo se observan en pacientes susceptibles.	Intolerancia a la medicación	Un nivel de tolerancia bajo a la acción farmacológica de la medicación.
	Idiosincrasia	Una reacción cualitativamente anormal determinada genéticamente frente a una medicación relacionada con un déficit metabólico o enzimático.
	Alergia	Reacción mediada inmunológicamente caracterizada por la especificidad, transferencia de anticuerpos o linfocitos y recurrente tras la re exposición.
	Pseudoalergia	Reacción con las manifestaciones clínicas de reacción alérgica, pero sin especificidad inmunológica.

Tabla 3. Clasificación de las reacciones adversas medicamentosas.⁵¹

Cualquier medicamento puede causar una reacción adversa medicamentosa, se han implicado más de 100 medicamentos asociados con el síndrome de Stevens y la necrólisis epidérmica tóxica. El riesgo es mayor en la primera semana de tratamiento en la mayoría de los medicamentos y durante los primeros meses en medicamentos anticonvulsivos; ocurre con mayor frecuencia con los medicamentos



de vida media larga. (95 horas para el fenobarbital, 50 horas piroxicam, 30 horas carbamazepina.)^{13, 31}

La exposición al fármaco y una reacción de hipersensibilidad resultante es la causa de la gran mayoría de los casos de síndrome de Stevens Johnson (SSJ). Los siguientes medicamentos están en mayor riesgo de inducir SSJ cuando se utiliza durante un corto período de tiempo: trimetoprim-sulfametoxazol y otros antibióticos, sulfamidas aminopenicilinas, cefalosporinas, quinolonas y clormezanona. Entre los medicamentos que usualmente se toman durante períodos más largos de tiempo (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, ácido valproico, fármacos antiinflamatorios no esteroideos del tipo oxicam, alopurinol y corticosteroides), el más alto riesgo de inducción de SJS / TEN ocurre durante los primeros 2 meses de tratamiento con una fuerte caída de la incidencia a partir de entonces.

Un estudio realizado por Mockenhaupt et al. Entre 1997 y 2001 identificó nevirapina, lamotrigina, y sertralina, como medicamentos con un aumento significativo del riesgo de inducir SSJ.⁶

Los más frecuentes son:

- Anticonvulsivos aromáticos (carbamacepina, fenitoína, fenobarbital y lamotrigina) Tabla 4
- Antibióticos
- AINEs

Medicamentos más frecuentemente asociados a síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Anticonvulsivos aromáticos	35,1%
Antibióticos: sulfas, beta-lactámicos, cefalosporinas, ciprofloxacina, doxiciclina, eritromicina, vancomicina.	33,3%
Antiinflamatorios no esteroideos Oxicam	24,6%

Tabla 4. Medicamentos más frecuentemente asociados a síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.¹³



- Alopurinol

Es medicamento empleado como medicamento frente a la hiperuricemia (exceso de ácido úrico en plasma sanguíneo) y sus complicaciones, como la gota, inhibe la xantina oxidasa, la enzima responsable de la conversión de la hipoxantina en xantina y de xantina en ácido úrico; el último también puede oxidar retinol a su metabolito más tóxico, ácido retinoico. Se cree que la inducción de síndrome de Stevens Johnson es debido a la inhibición de la síntesis de ácido retinoico por alopurinol y la posterior acumulación de su precursor del retinol a concentraciones tóxicas.⁵

Junto con las sulfonamidas y los antiepilépticos, el alopurinol es la causa más común de síndrome de Stevens Johnson sobre todo en pacientes que reciben dosis diarias de al menos 200 mg.⁶

Es uno de los medicamentos sospechosos habituales que suelen producir erupciones maculopapulares leves y graves entre ellas se incluyen: hipersensibilidad, síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica; los pacientes con HLA-B*5801 son muy sensibles a estas reacciones graves.^{4, 15, 52, 53}

- Fármacos anti-VIH

Las combinaciones de tratamientos antirretrovirales a menudo se acompañan de erupciones en una proporción 10%. La nevirapina y el abacavir son dos fármacos que se han relacionado con riesgos específicos.

La nevirapina tiene un riesgo elevado a desencadenar erupciones maculopapulares y un riesgo alto (alrededor de uno en 1,000) de SSJ o NET. Está demostrado que el aumento gradual de las dosis diarias disminuye el riesgo de erupciones leves, pero no omite el riesgo de las reacciones graves.

El abacavir presenta un riesgo de reacciones de hipersensibilidad de 4 a 5%; dada la presentación simultánea se sugiere una reacción de tipo I (disnea, diarrea, hipotensión arterial, choque con la administración repetida) y signos de hipersensibilidad tardía (exantema).^{4, 15, 52, 53}



- Penicilina

Alrededor del 85% de las reacciones cutáneas a la penicilina son morbiliformes y cerca del 10% es urticaria o angiodema. Las reacciones tardías, en especial las erupciones maculopapulares mucho más frecuentes con las aminopenicilinas, y afectan del 4 al 7% de los usuarios.⁵² Tabla 5

	Grupo farmacológico		
Betalactámicos	Penicilinas	Bencil penicilina (G)	Sódica, procaínica, benzatínica
		Fenoxialquímica (V)	
		Isoxasolil penicilina	Metecilina, nafcilina, oxicilina, cloxacilina, dicloxacilina, floxacilina
		Amplio espectro.	Ampicilina, carbenicilina, amoxicilina, hetacilina, ticarcilina
	Cefalosporinas	1ra generación	Cefalexina, cefazolina, cefalotina, Cefadroxilo
		2da generación	Cefuroxima, cefaclor, cefmetazol, cefonocid, cefoxitina
		3ra generación	Ceftriaxona, cefotaxima, cefdinir, Ceftazidima
		4ta generación	Cefepima
	Carbapenemas		
	Quinolonas		Ciprofloxacina
Macrólidos	Eritromicina	Esterato, etilsuccinato, estolato	
	Lincosamidas	Lincomicina, clindamicina, espiramicina, azitromicina, claritomicina	

Tabla 5. Antibióticos relacionados con síndrome de Stevens Johnson. Fuente propia

- Sulfonamidas

Las sulfonamidas tienen un riesgo bastante alto de ocasionar erupciones cutáneas y están dentro de los fármacos implicados con más frecuencia en el síndrome de Stevens Johnson.

La combinación de sulfametoxazol y trimetoprim frecuentemente desencadena reacciones cutáneas adversas en pacientes con VIH/SIDA.



- Quinolonas

Son una de las clases aún poco conocidos de más éxito de los fármacos, con los usos importantes en el tratamiento de la malaria, el lupus eritematoso sistémico, y el VIH. En la piel, las quinolonas pueden reducir de manera similar la disponibilidad del ácido retinoico través de la inhibición enzimática sin embargo, aumentar la acumulación de retinaldehído, induciendo con ello síndrome de Stevens Johnson en personas susceptibles.⁵

- Vancomicina

Es un antibiótico natural derivado de *Nocardia orientalis*. Produce dos reacciones cutáneas infrecuentes pero reconocibles: dermatosis ampollosa lineal por IgA y el síndrome del hombre rojo, éste ocurre durante la infusión intravenosa rápida de la vancomicina, se considera una reacción anafilactoide relacionada con la histamina y se caracteriza por rubefacción, erupción maculopapular difusa, hipotensión y en casos excepcionales paro cardíaco.^{4, 15, 52, 53}

- Antiinflamatorios no esteroideos

La mayor parte de los antiinflamatorios no esteroideos, producen síntomas alérgicos inmediatos en individuos susceptibles. Entre otras reacciones que pueden producir son el síndrome de hipersensibilidad, DRESS (derivados del oxicam, inhibidores de COX-2) y el SSJ o NET (fenilbutazona, derivados del oxicam (<2 casos por millón de personas, <1 por millón de personas para otros AINEs, y 6 casos por cada millón de personas -años de celecoxib).^{4, 5, 15, 52, 53}

- Anticonvulsivos

El fenobarbital, la difenilhidantoína y la carbamazepina, anticonvulsivos más antiguos y la lamotrigina entre los más recientes, se acompañan de muchos tipos de reacciones graves. Estos fármacos son los que conllevan más riesgo de síndrome de Stevens Johnson en pacientes con buena respuesta inmunitaria. Los pacientes usualmente toman valproato, que incrementa la concentración de lamotrigina y prolonga su semivida, tienen más riesgo de sufrir reacciones cutáneas.^{4, 15, 52, 53}

La carbamazepina es uno de la mayoría de los medicamentos comúnmente prescritos para el tratamiento de la epilepsia, neuralgia del trigémino y el trastorno bipolar. También es conocido por ser el



inductor más común de reacciones adversas a medicamentos (RAM) cutáneas. Las manifestaciones clínicas de las tarjetas causadas por carbamazepina varían ampliamente, desde una erupción cutánea leve, tales como erupción maculopapular (MPE) y eritema multiforme exudativo (EEM) menor de edad, a las erupciones graves, como EEM importante, síndrome de Stevens-Johnson (SJS), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DIHS).⁵⁴

Las sulfonamidas tienen un riesgo relativo de 172; esto quiere decir que un paciente que recibe una sulfamida tiene un riesgo 172 veces mayor de desarrollar síndrome de Stevens Johnson, que aquel que no recibe esa medicación. Para las cefalosporinas el riesgo relativo es de 23 veces; quinolonas 11; aminopenicilinas 6,2; tetraciclinas 6 veces, corticoesteroides riesgo relativo de 12 veces. En pacientes que presentan factores de confusión como enfermedades subyacentes, radioterapia o el uso concomitante de antiinfecciosos y antiepilépticos el riesgo descendió a 4,9. El ácido valproico (antiepileptico) tiene un riesgo similar que fenobarbital, fenitopin y carbamazepina, el riesgo de éstos se ubicó entre 11 y 15 veces.^{6, 31}

La mayoría de los casos reportan antecedentes del uso de diferentes medicamentos, los más comunes son los anticonvulsivos difenilhidantoína, fenobarbital, carbamacepina, ácido valproico (en orden de frecuencia) y más reciente lamotrigina, nevirapina y sertralina, seguida de los derivas penicilínicos, antituberculosos y entre los AINE los oxicanes, aspirina, ibuprofeno, naproxeno y recientemente ha aumentado el número de casos por acetaminofén. 4, 14, 20, 53, 55

Tabla 6

Patrón de reacción medicamentosa		
Afectación sistémica	Descripción	Medicamentos responsables frecuentes
Síndrome de Stevens Johnson.	Eritema, ampollas y despegamiento cutáneo.	Antibióticos, anticonvulsivantes, antiinflamatorios no esteroideos, omeprazol, alopuritol, barbitúricos.

Tabla 6. Patrón de reacción medicamentosa. ⁵¹



- Antifúngicos
Como el metronidazol, ketoconazol, miconazol, clotrimazol, liarozol y fluconazol inducen síndrome de Stevens Johnson mediante la alteración de la expresión de genes del citocromo P450 (CYP) isoformas 26 .⁵

3.2.2 Inmunizaciones ^{5, 8, 11}

- Anti-varicela
- Anti-sarampión
- Anti rubeola
- Anti hepatitis B

2.3 Factores Genéticos

Los factores genéticos de susceptibilidad asociados con la hipersensibilidad a los medicamentos son un tema complejo, hay que tener en cuenta que los factores de riesgo genéticos varían entre las poblaciones y / o grupos étnicos con respecto a la susceptibilidad genética a síndrome de Stevens Johnson. ^{6, 22}

Estudios recientes han revelado que genotipos del antígeno leucocitario humano (HLA) están vinculados a una predisposición a las reacciones adversas inducidas por fármacos particulares.

Las HLA son una familia de proteínas que están implicadas en las reacciones inmunes mediante la presentación de antígenos a las células T. HLA-A, -B y -C se clasifican como moléculas de clase I que se expresan de forma ubicua en la superficie de las células, incluyendo los queratinocitos. HLA-DR, -DQ y -DP se clasifican como moléculas de clase II que se expresan principalmente en la superficie de las células presentadoras de antígenos, como las células B, macrófagos y células dendríticas. Los genes para todos los antígenos de leucocitos humanos están en el brazo corto del cromosoma 6 y se sabe que son altamente polimórficos.

El antígeno leucocitario humano es un conjunto de moléculas implicadas en el reconocimiento inmunológico y en la señalización entre células del sistema inmunitario. Las formas en que son transmitidas de padres a hijos constituyen un sistema también denominado



de complejo mayor de histocompatibilidad. Básicamente, HLA es el MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) que poseemos los seres humanos.

Cumplen con la función de diferenciar lo propio de lo ajeno y aseguran la respuesta inmune, capaz de defender al organismo de algunos agentes extraños que generan infecciones.⁵⁴

Estudios recientes han determinado que en diferentes razas existen marcadores relacionados con la hipersensibilidad a fármacos para desarrollar síndrome de Stevens Johnson.

- HLA-B*1502

El alelo HLA-B * 1502 está fuertemente asociada con la inducción de síndrome de Stevens Johnson por la carbamazepina en los pacientes de ascendencia China Han en Taiwan, Hong Kong, Malasia, Singapur Tailandia, India y otros.

Una correlación genética no pudo ser mostrado en los europeos o japoneses; en un gran estudio europeo para la determinación del genotipo HLA-B se realizó en pacientes con reacciones adversas cutáneas graves causadas por los dos fármacos anteriormente mencionados (carbamazepina, alopurinol) y otros tres fármacos de alto riesgo (sulfametoxazol, lamotrigina, AINEs de tipo -oxicam). Este estudio reveló que HLA-B * 1502 no es ni un marcador para la carbamazepina, sulfametoxazol, lamotrigina, o AINEs en el síndrome de Stevens Johnson.
6, 8, 13, 20, 54, 56, 57

La prueba, genética para el antígeno leucocitario humano (HLA) -B * 1502 está disponible y recomendado por la Food and Drug Administration (FDA) de U. S. de un medicamento, carbamazepina, en poblaciones de riesgo (asiáticos), y más de tales recomendaciones en propensos.^{22, 57}

- HLA-A* 3101

En un estudio reciente que comprende 12 pacientes de ascendencia del norte de Europa con síndrome de Stevens Johnson inducido por carbamazepina, 5 (42%) asociado al alelo HLA-A * 3101, los resultados de este estudio todavía no se han replicado en otros sujetos con ascendencia del norte de Europa.



En un estudio japonés, el alelo HLA-A * 3101 se encontró en 5/6 (83,3%) casos de síndrome de Stevens Johnson inducido por carbamazepina en comparación con 47/376 (12,5%) pacientes de carbamazepina-tolerante.^{8, 54, 56}

- HLA-B*0601

El alelo HLA-B*0601 se asoció con un mayor riesgo de síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.⁸

- HLA-B*5801

Se reporta una fuerte asociación entre el genotipo HLA y síndrome de Stevens Johnson asociado con el alopurinol. De hecho, el 100% de los pacientes chinos Han que presentan reacciones adversas severas al alopurinol fueron HLA-B * 5801 positivo, posteriormente, una fuerte asociación se encontró en los pacientes japoneses, los pacientes de Tailandia y también, en menor medida (55% de los casos), en pacientes de origen europeo.^{6, 8, 13, 20}

- HLA-B*5701

El alelo HLA-B * 5701 confiere un mayor riesgo de reacciones de hipersensibilidad a abacavir. El riesgo es menor en pacientes de ascendencia africana y se correlaciona con antígeno leucocítico humano B*5701.¹⁹

- HLA-B*1213

Puede existir alguna predisposición, en casos familiares se ha asociado el halotipo HLA-B*1213.^{13, 20}

Otro estudio reciente mostró un polimorfismo genético en el gen de IFN-gamma en pacientes mexicanos con síndrome de Stevens Johnson.⁵⁷

Tomados en conjunto, estos informes sugieren un papel complejo de inmunogenética en síndrome de Stevens Johnson.

Los familiares de los pacientes síndrome de Stevens Johnson pueden ser susceptibles a los mismos medicamentos y deben ser aconsejados para evitar los mismos cuando sea posible. Sin embargo, las pruebas de



HLA no se realizan de manera rutinaria antes de iniciar la mayoría de los nuevos medicamentos.

La prueba del parche en síndrome de Stevens Johnson para la prueba de susceptibilidad específico de drogas se ha intentado, pero los resultados han sido decepcionantes. Las pruebas de provocación son peligrosos y no deben llevarse a cabo. Un ensayo de toxicidad in vitro de linfocitos para medir la actividad de las enzimas detoxificación existe, pero sólo como una herramienta de investigación.²²

CAPÍTULO 3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS

3.1 Fase prodrómica

Caracterizada por síntomas inespecíficos como fiebre de 39 a 40 °C, cefalea, malestar general, fatiga y síntomas respiratorios o gastrointestinales (odinofagia, náuseas, vómitos). Se presenta en dos de cada tres pacientes con una duración de hasta dos semanas.^{6, 8, 13, 14, 19, 22, 26, 32}

2.2 Fase clínica

Se presenta una erupción morbiliforme de inicio súbito y simétrico que se localiza en el tronco (Figura 16) y se extiende por expansión periférica, diseminándose al cuello, cara y parte proximal de las extremidades, generalmente respeta áreas distales y cuero cabelludo.^{5, 8, 13, 19, 31}



Figura 16. Lesiones en Diana o "tiro al blanco". Figura ⁵⁸

La característica fundamental es la aparición de máculas de color púrpura de bordes mal definidos sobre una lesión cutánea eritematosa o lesiones en diana atípicas, dolorosas, consistentes en máculas de bordes mal definidos de formas irregulares con centro de color púrpura, ampolloso o necrótico y eritema perilesional.^{5, 6, 13, 14, 31}



Descripción de las lesiones de la piel (Figura 17):

- Lesiones en diana típicas: lesiones individuales de menos de 3 cm de diámetro con forma redonda regular, borde bien definido, y por lo menos 3 zonas diferentes, es decir, 2 concéntricos alrededor de un disco central. Un anillo se compone de edema palpable, más pálido que el disco central.
- Lesiones en diana atípicas elevadas: lesiones palpables, edematosas redondas, similares al eritema multiforme, pero con sólo 2 zonas y/o un borde mal definido.
- Lesiones en diana atípicas planas: lesiones circulares características de eritema multiforme, pero con sólo dos zonas y/o bordes mal definidos y no palpables con la excepción de una ampolla potencial.
- Máculas con o sin ampollas: no palpable, eritematosas o máculas purpúricas con un tamaño y forma irregular, a menudo confluentes. Las ampollas a menudo se producen en la totalidad o parte de la mácula.²⁶

Algunos autores difieren en las características de las lesiones siendo estas máculas eritematosas poco definidas con un centro purpúreo que tienden a confluir y no presentan las tres zonas típicas de las lesiones en diana, siendo lesiones únicas del eritema multiforme.¹



(A)



(B)



(C)



(D)

Figura 17. Lesiones en la piel (A) Lesiones en "diana" típicas.⁵⁹ (B) Maculas eritematosas no palpables.²⁷ (C) Lesiones en "diana" atípicas elevadas.⁶⁰ (D) Lesiones en "diana" atípicas planas.⁶¹

El cuadro clínico avanza en las primeras 24 horas (en 1 de cada 7 pacientes) en ampollas flácidas y aparece el signo de Nikolsky. Tabla 3

También se presentan lesiones vesículo ampollosas en la mucosa de las conjuntivas nasal, oral, región vulvovaginal, anorrectal y uretral, comprometiendo las funciones como la alimentación y la micción.^{17, 36}

Manifestaciones Clínicas	
Fases	Signos Clínicos
Primera Fase (fase aguda)	-Fiebre, congestión ocular, prurito, malestar a la deglución, lesiones cutáneas tempranas en tórax. -Eritema y erosión de mucosa bucal y genital. -En párpados, conjuntivitis con secreción, pseudomembranas en 90% de los casos. En algunos casos manifestaciones respiratorias y gastrointestinales.
Segunda Fase	-Largas áreas de desprendimiento epidérmico. -Signo de Nikolsky positivo -La extensión de las lesiones es de factor pronóstico. -Presencia de ampollas, zonas de erosión, necrosis.
Tercera Fase	-Secuelas, signos de hiperpigmentación o hipo pigmentación de la piel; anoniquia, ojos secos, simbléfaron, entropión, lagofthalmos, queratoconjuntivitis, disminución de agudeza visual, secuelas de lesiones en mucosa oral y esofágica. -Insuficiencia exocrina pluriglandular y pancreática.

Tabla 7. Manifestaciones clínicas del síndrome de Stevens Johnson. ¹⁴

3.2.1 Signo de Nikolsky

Es un signo clínico dermatológico caracterizado por el levantamiento o desprendimiento de la epidermis por láminas, cuando se frota la piel con una presión débil o moderada, dejando zonas con erosiones exudativas, eritematosas y dolorosas.^{5, 6, 8, 19} Figura 18



Figura 18. Ampollas sobre piel eritematosa en un paciente con síndrome de Stevens Johnson. ¹³



El signo de Nikolsky indirecto (Nikolsky II o de Asboe-Hansen) consiste en ejercer una presión leve con el pulgar, el signo es positivo cuando las ampollas se extienden lateralmente a medida que más epidermis necrótica se desplaza lateralmente.^{3, 13-15, 30, 31}

El proceso de reepitelización se inicia a partir de la tercera semana y tarda hasta dos meses en áreas de presión o pliegues, así como en las mucosas.⁸

3.3 Complicaciones

Las lesiones pueden comprometer el tubo digestivo, la tráquea, los bronquios, el tracto urinario y las conjuntivas. Las mucosas afectadas con mayor frecuencia son la mucosa yugal y las conjuntivas, se estima que en el 100% de los casos con síndrome de Stevens Johnson presentan estomatitis y un 90% conjuntivitis.⁴

Múltiples complicaciones secundarias a la pérdida masiva de líquidos de forma transepidérmica, con alteraciones electrolíticas, se estima que un adulto con afectación del 50% de superficie corporal pierde diariamente a través de la piel por medio de exudación y evaporación de dos a tres litros; azoemia prerrenal, anemia y leucopenia; así como colonización bacteriana en la piel, con alto riesgo de sepsis y falla orgánica multisistémica.^{13, 17, 31}

Es frecuente que se presente un estado de hipercatabolismo con inhibición de la secreción de insulina o resistencia a la insulina. Puede desarrollarse neumonitis intersticial difusa, que puede llevar a síndrome de distrés respiratorio.^{17, 31}

- **Respiratorias**

Los primeros reportes del involucramiento pulmonar en el síndrome de Stevens Johnson datan de entre los años 1945-1947 se describen infiltraciones parenquimatosas y bronconeumonía. Reportes de autopsia demostraron distensión alveolar con exudado de descamación de células alveolares y mononucleares. El 10-20% de los



pacientes con síndrome de Stevens Johnson requieren de ventilación mecánica.²⁸

Comúnmente se presentan: tos, disnea, taquipnea, epistaxis, hipoxemia, sibilancias, esputo purulento y/o fiebre.

Las complicaciones pulmonares en síndrome de Stevens Johnson más documentadas son: la enfermedad pulmonar obstructiva, bronquitis crónica y bronquitis obliterante.^{8, 13, 28}

Exámenes histológicos de las lesiones pulmonares han mostrado una pérdida del epitelio bronquial con sustitución por tejido de granulación fibroso y obliteración completa de los bronquios segmentarios.

- **Gastrointestinales**

Los primeros reportes del involucramiento gastrointestinal en el síndrome de Stevens Johnson datan de entre los años 1949-1956 que describen un historial recurrente de dolor abdominal, diarrea. En el año 1974 se describe en la literatura la disfagia y estenosis esofágica como principales complicaciones.

Algunos reportes mencionan lesiones estomacales, en yeyuno, íleon y colon, obstrucción en intestino delgado, así como úlceras estomacales persistentes en pacientes con síndrome de Stevens Johnson. Debido a la afectación del aparato digestivo puede llegar a requerirse resección y re anastomosis intestinal.

Histopatológicamente por medio de biopsia de tejidos gastrointestinales afectados en mucosa gástrica, esofágica e intestino delgado, se observa exudado con reacción de células mononucleares, destrucción de las vellosidades en el duodeno, ulceraciones y/o necrosis de la mucosa.^{8, 13, 28}



- **Hepáticas**

A partir del año 1950 se hacen los primeros reportes sobre colestasis intrahepática aguda (detención del flujo de bilis al duodeno) y hepatitis asociada al síndrome de Stevens Johnson.

Reportes recientes indican que ambas manifestaciones pueden ser resultado del fármaco responsable y no necesariamente de naturaleza causal del síndrome de Stevens Johnson.

Estudios histopatológicos demuestran una marcada disminución en los conductos biliares interlobulares produciendo una colestasis grave con proliferación portal.²⁸

- **Otorrinolaringológicas**

Los efectos del síndrome de Stevens Johnson en oídos, nariz y garganta se consideran como una extensión de las manifestaciones orales. Se presenta ulceración de la cavidad nasal y de cuerdas vocales, sinequias nasales, estenosis del conducto auditivo externo.²⁸

- **Ginecológicas/Genitourinarias**

Los primeros reportes de complicaciones ginecológicas se realizan en 1981, mencionan dolor vulvar, adenosis vulvar y vaginal, vaginitis, vulvovaginitis, fusión del labio mayor y menor, fusión vaginal completa que conduce a hematocolpos e hidrocolpos. Figura 19



Figura 19. Lesiones en mucosa vaginal.⁶²

Histopatológicamente se observa edema e inflamación, metaplasia epitelial, estructuras glandulares hiperplásicas en mucosa.

En hombres la incidencia es del 68% y se llegan a presentar balanitis crónica (inflamación del glande del pene), erosiones uretrales que producen disuria y retención urinaria, fimosis del pene (estrechez de la abertura del prepucio que impide descubrir el glande total o parcialmente) y estenosis del tracto genitourinario.^{6, 8, 28, 31}

- **Renales**

Se llegan a presentar azohemia prerrenal (condición clínica caracterizada por los niveles anormalmente altos de compuestos nitrogenados en la sangre por disminución del volumen expulsivo cardíaco, lo cual impide la correcta filtración y depuración de la sangre) o necrosis tubular aguda como resultado de la hipovolemia y shock que raramente descritas pueden progresar a una enfermedad crónica (glomerulonefritis).²⁸

- **Orales**

La afectación de la mucosa bucal se presenta entre 71-100% de los pacientes. Los primeros casos reportan cambios patológicos como inflamación fibrinosa exudativa, ampollas mucosas que a su ruptura dejan erosiones irregulares hemorrágicas con seudomembranas blanco grisáceo o úlceras aftosas en labios, mucosa bucal y paladar (Figura 8), que conllevan a disminución de la ingesta, consecutiva desnutrición y deshidratación; se reporta pérdida permanente de las papilas linguales, lengua geográfica y síndrome de Sjogren.^{6, 8, 19, 26, 28, 31}



Figura 20. Complicaciones orales en síndrome de Stevens Johnson (A) Afectación de la mucosa lingual.¹² (B) Descamación de la mucosa lingual.⁶³ (C) Afectación de la mucosa lingual y labios.¹² (D) Afectación de la mucosa yugal derecha.⁶⁴ (E) Afectación de la mucosa del paladar.⁶⁵ (F) Afectación de la mucosa yugal izquierda.⁶⁶



3.4 Secuelas

Se presentan secuelas hasta en un 30% de los pacientes, tales como cambios pigmentarios, cicatrización aberrante, anoniquia, alopecia cicatrizal, lengua geográfica, estenosis vaginal, anal, uretral y esofágica.^{6, 33}

- **Respiratorias**

Se ha reportado en diversos casos una persistente reducción de la capacidad de difusión de monóxido de carbono de hasta 30-40% en pacientes con antecedentes de síndrome de Stevens Johnson, pudiendo agravarse a una disfunción pulmonar a largo plazo.

- **Gastrointestinales**

Examen radiográfico y endoscopia en diferentes etapas del síndrome de Stevens Johnson muestran mucosa esofágica eritematosa, que progresa a esofagitis severa y estenosis esofágica finalmente.

- **Hepáticas**

La mayoría de las secuelas crónicas del síndrome de Stevens Johnson son secundarias a la afectación de la mucosa; la necrosis hepato celular y la hepatitis isquémica se cree que están inducidas por la pérdida de líquidos vía transepidermica.²⁸

- **Ginecológicas/ Genitourinarias**

Debido a la presencia de hematocolpos por la fusión vaginal completa las pacientes pueden presentar problemas en menstruación, que produce dispareunia (coito doloroso en hombres o mujeres) y apareunia (Imposibilidad total de copulación por malformación de los órganos genitales femeninos) dando como resultado infertilidad o esterilidad.²⁸

La balanitis crónica puede causar edema originando fimosis ésta consecuentemente produce un coito doloroso debido a la falta de deslizamiento del prepucio sobre el glande y el pene.^{19, 28}



La estenosis uretral puede bloquear completamente el flujo de orina, lo cual puede causar retención urinaria repentina, la obstrucción prolongada puede llevar a daño permanente en la vejiga o el riñón.

- **Renales**

Los pacientes pueden presentar disfunción renal como consecuencia no solo del estado hipovolémico, si no también debido a las sustancias nefrotóxicas en el torrente sanguíneo y altos niveles de citoquinas (conjunto de proteínas que regulan interacciones de las células del sistema inmune).²⁸

- **Orales**

En el año 2000 se comienzan a realizar estudios para evaluar los signos y síntomas orales en pacientes con historial de síndrome de Stevens Johnson, éstos demostraron una mayor prevalencia de caries, dientes perdidos, candida, presencia de lengua geográfica y graves anomalías de crecimiento dental (en pacientes pediátricos), probablemente secundaria a la menor producción de saliva cualitativa y cuantitativamente, facilitando el crecimiento de bacterias patógenas en la cavidad oral.²⁸

Las anomalías de la raíz pueden ser resultado de apoptosis de las células de la vaina radicular epitelial, retardando el crecimiento de las raíces.

- **Psicológicas**

Los pacientes llegan a presentar una significativa carga psicológica ya que éstos refieren tener preguntas sin respuesta de los efectos sobre la fertilidad, miedo a recidivas y la herencia genética de la enfermedad; después de haber presentado el síndrome de Stevens Johnson los pacientes a menudo optan por evitar la toma de medicamentos y refieren temor a enfermarse y requerir la ingesta de los mismos.²²

- **Oculares**

Ocurren en un pequeño porcentaje en los pacientes, que pueden ser fotofobia persistente, sinequias oculares, úlceras corneales, alteraciones de la visión incluso ceguera.^{6, 8, 19, 31, 35} Figura 20

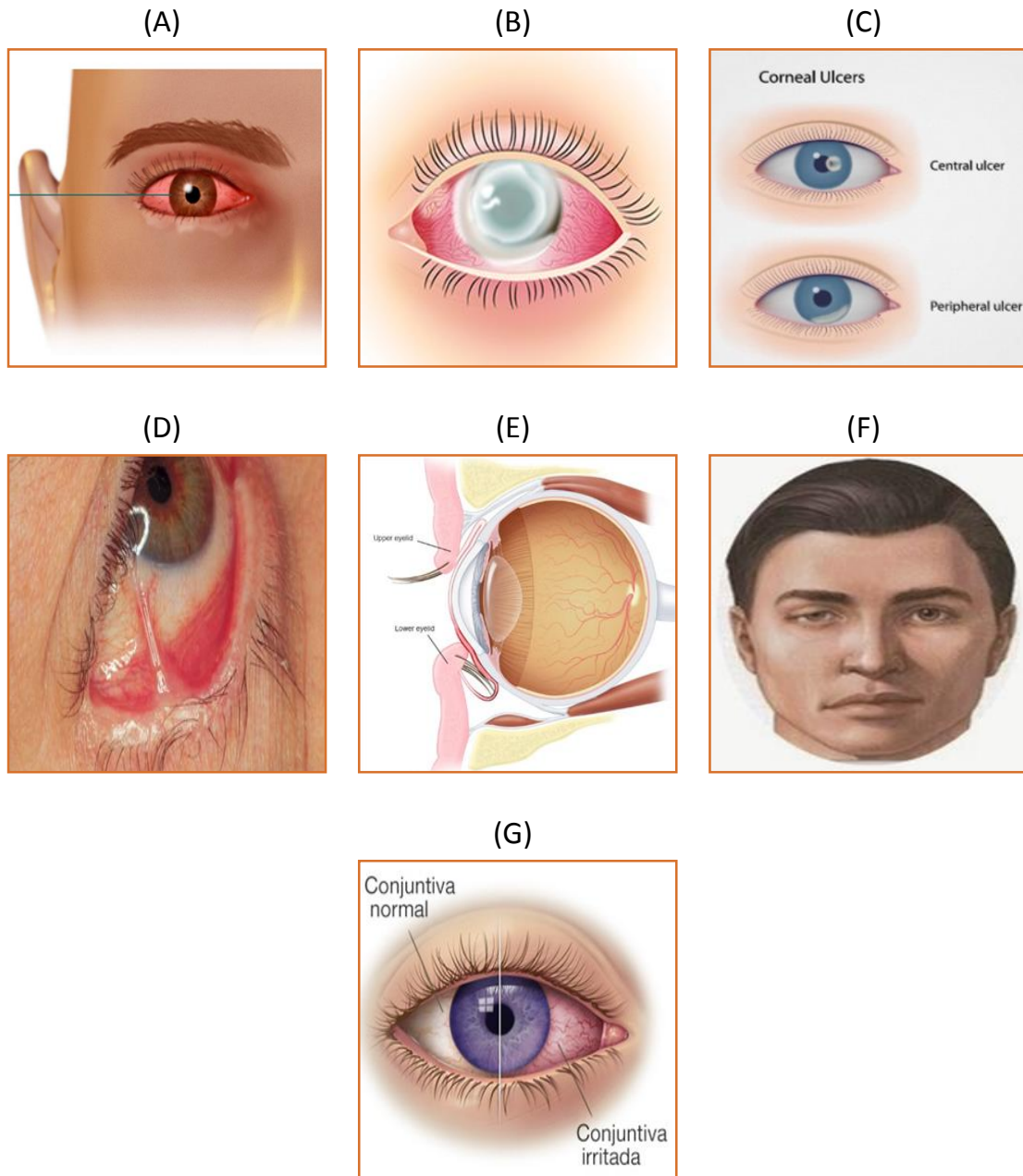


Figura 21. Secuelas Oculares (A) Fotofobia.⁶⁷ (B) Sinequias.⁶⁸ (C) Ulceras corneales.⁶⁹ (D) Simbléfaron.⁷⁰ (E) Entropión.⁷¹ (F) Lagofthalmos.⁷² (G) Queratoconjuntivitis.⁷³



CAPÍTULO 4. ETIOPATOGENIA

4.1 Generalidades del sistema tegumentario

El sistema tegumentario está compuesto por:

- Piel
- Estructuras accesorias

La piel es el órgano más extenso del cuerpo, en una persona de talla media extendida tendría una superficie de entre 1.4 y 1.5 m², el grosor depende de la edad, sexo, actividades o costumbres y en un mismo individuo según la región corporal, su origen embrionario es ectodérmico a partir de la semana.⁷⁴⁻⁷⁶

Compuesta por una membrana continua que reviste por fuera todo el organismo adaptándose a los orificios naturales formando tegumento interno o mucosa que reviste los conductos y cavidades orgánicas, confiriendo un aspecto especial para cada órgano que cubre.

La piel se encuentra formada por una capa superficial llamada epidermis compuesta por una capa celular externa de epitelio escamoso estratificado, avascular de grosor variado y una capa interna denominada dermis o corion siendo éste un lecho denso de tejido conjuntivo vascular.⁷⁴

Epidermis contiene cuatro tipos de células principales:

1. Queratinocitos, que constituyen alrededor del 90% de las células epidérmicas y son capaces de producir una proteína fibrosa llamada queratina que tiene efecto protector sobre la piel. Los queratinocitos están soldados unos con otros por unas uniones intercelulares fuertes llamadas desmosomas.
2. Melanocitos, comprenden el 8% de las células epidérmicas y producen la melanina que es un pigmento marrón-negro que contribuye al color de la piel y absorbe la luz ultravioleta. Los melanocitos tienen unas prolongaciones largas y delgadas con las que transfieren gránulos de melanina a los queratinocitos. Los queratinocitos quedan así cargados de melanina que forma un velo protector alrededor del núcleo, evitando de este modo que



el material genético de la célula sea dañado por la luz ultravioleta.

3. Células de Langerhans, derivan de la médula ósea y emigran a la epidermis en donde intervienen en las respuestas inmunes de la piel ya que son macrófagos. Son dañadas fácilmente por la luz ultravioleta.
4. Células de Merkel, se encuentran en la capa más profunda, o estrato basal, de la epidermis de la piel sin pelo, donde están ligadas a los queratinocitos por desmosomas. Estas células hacen contacto con la terminal de una neurona sensitiva e intervienen en la sensación de tacto.⁷⁴

Epitelio escamoso estratificado formado por cinco capas que de lo profundo a lo superficial son:

- Estrato basal: formado por células cilíndricas que se apoyan sobre la dermis mediante la membrana basal fijadas mediante hemidesmosomas. Estas células se caracterizan por presentar constante división celular y la capa embrionaria profunda, de la cual se derivan las células de los estratos siguientes.
Las células columnares se presentan en dos clases diferentes:
 - Dendrocitos granulosos (citoplasma granuloso) y no granulosos (citoplasma claro)
 - Melanocitos gránulos de melanosomas en cuyo interior está la melanina pigmento que determina el color de la piel y que absorbe la luz ultravioleta.
- Estrato espinoso: las células presentan el aspecto espinoso a la observación en el microscopio óptico, disposición que le brinda resistencia y flexibilidad.
- Estrato granuloso: es la parte central de la epidermis, formado por varias capas de células poliédricas con citoplasma rico en gránulos de queratohialina.
- Estrato lúcido: capa de células aplanadas, carentes de núcleo y varios orgánulos, con una membrana plásmica engrosada; poseen gránulos de eleidina que las hace acidófilas. Este estrato se encuentra mejor diferenciado en regiones de piel gruesa,

como la yema de los dedos, palmas de las manos y plantas de los pies.

- Estrato córneo: formado por 20 a 25 capas de células muertas y deshidratadas que se disponen en escamas las cuales se desprenden constantemente y son repuestas por células provenientes de los estratos basal y espinoso.

El citoplasma ha sido sustituido por gránulos de queratina. ^{74, 75}

Figura

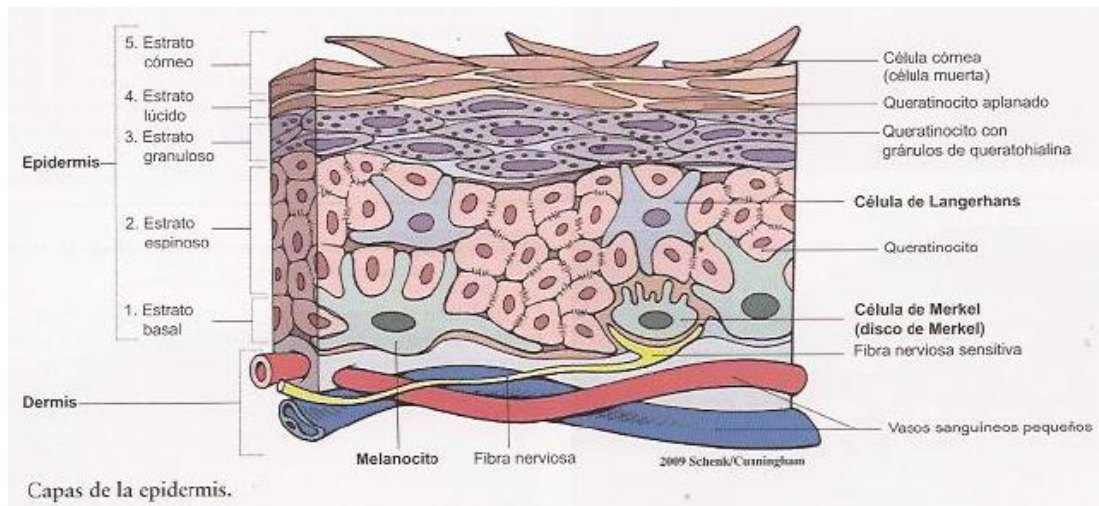


Figura 22. Capas de la epidermis. ⁷⁷

La epidermis carece de vasos sanguíneos y únicamente mediante difusión recibe los nutrientes provenientes de la dermis. El tegumento externo tiene una cara superficial y otra profunda; la primera presenta un color específico, eminencias, surcos o pliegues y orificios.

El color de la piel es muy variable entre individuos y está determinado por la cantidad de melanina presente en ella y por la sangre de los capilares distribuidos en la capa superficial del tegumento. El color también varía de acuerdo con la edad y en las distintas partes del cuerpo de un individuo; factores externos como exposiciones prolongadas y frecuentes al sol, la oscurecen en diferentes grados.

El color de la piel y del pelo puede cambiar por razón genética, como sucede en el albinismo.⁷⁴



Dermis

La dermis está constituida por tejido conectivo fibroso, rico en fibras elásticas, vasos sanguíneos y linfáticos; es el asiento de terminaciones nerviosas y de diversas estructuras llamadas anexos de la piel.^{74, 75}

En ella se observan dos capas o estratos:

- Reticular (profunda): es la capa más profunda y más ancha de la dermis y su grosor variable contribuye a diferencias en el grosor de la piel. Es de tejido conectivo denso, rico en fibras de colágeno. Se observan fibras musculares no estriadas, algunas de ellas relacionadas con las vainas pilosas y las glándulas sebáceas (músculos erectores del pelo).
- Papilar (superficial): es la más externa y está en contacto con la epidermis; es de tejido conectivo laxo, con fibras colágenas, reticulares y elásticas; su población celular incluye todos los tipos de células conectivas. Forma ondulaciones que, al empujar a la epidermis, se presenta sobre ésta como papilas dérmicas.^{74, 78}

Tela subcutánea

Formada por tejido conjuntivo laxo en donde hay cantidades variables de células adiposas, dependiendo de la zona del cuerpo y de la nutrición del organismo; por ella discurren los vasos sanguíneos y los nervios de la piel, también es el asiento de las glándulas sudoríparas, el bulbo piloso y los músculos cutáneos. Éste tejido se organiza para formar bolsas serosas cuya función es evitar el roce de la piel con eminencias óseas subyacentes.

Las arterias colaterales que irrigan la piel, cruzan perpendicularmente el tejido celular subcutáneo y forman bajo la dermis una red de la que parten arteriolas. Éstas, luego de dar pequeñas colaterales a los folículos pilosos y glándulas anexas, invaden las papilas de la dermis y ahí forman capilares y retornan mediante venillas que enseguida se vuelven tributarias de las venas superficiales.^{74, 78}

La piel es rica en terminaciones nerviosas, debido a su extensa superficie. Existen en ella tres clases de terminaciones nerviosas (Figura 23):

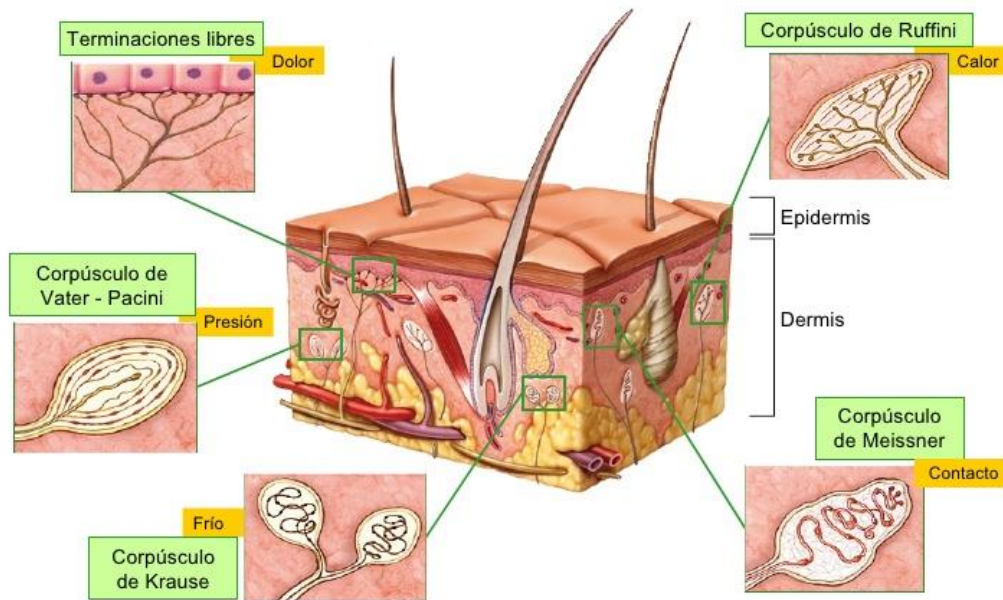


Figura 23. Terminaciones nerviosas de la piel. ⁷⁹

- Terminaciones subdérmicas: Son corpúsculos especiales de dos clases:
 - Laminares: llamados de Vater-Pacini, son abundantes, elipsoidales y alcanzan un tamaño de 1 a 5 mm; están dispersos en todo el tejido celular subdérmico, en mayor número en las palmas de las manos y las plantas de los pies.
 - Bulboideos: llamados corpúsculos de Ruffini o de Golgi Mazzoni, son escasos y pequeños, cuando mucho mayor a 1mm de tamaño, cilindroides y fusiformes. Se sitúan al lado de los laminares y en las glándulas sudoríparas, pero son característicos de las regiones palmares y plantares.
- Terminaciones intradérmicas(Figura 24): Son de varias clases, pero se distinguen dos:
 - Sensoriales: llamadas de Meissner, tienen forma cónica o de oliva, su parte basal es profunda-, miden en término medio unos 25cm de largo por 4 cm de ancho; son corpúsculos táctiles, privativos de las manos y los pies.
 - Libres
 - * Sensitivas, terminan aisladas en las papilas dérmicas.

- * Motoras, llegan a las paredes de los vasos y a los músculos erectores del pelo.
- * Simpáticas, son para las glándulas.

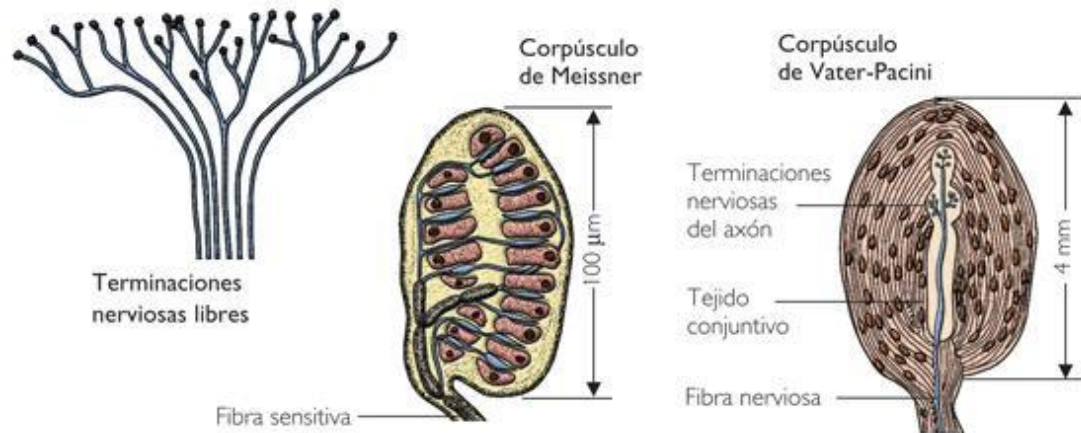


Figura 24. Terminaciones nerviosas intra y sub dérmicas ⁸⁰

- Terminaciones intraepidérmicas: proceden de una fina redcilla o plexo subdérmico y están situadas en el estrato espinoso.

Anexos de la piel

Son una serie de formaciones anatómicas que, por razón de su proximidad o función no pueden separarse de la piel. ^{74, 81}

- Pelo
- Uñas
- Glándulas Tegumentarias
 - Sebáceas
 - Sudoríparas

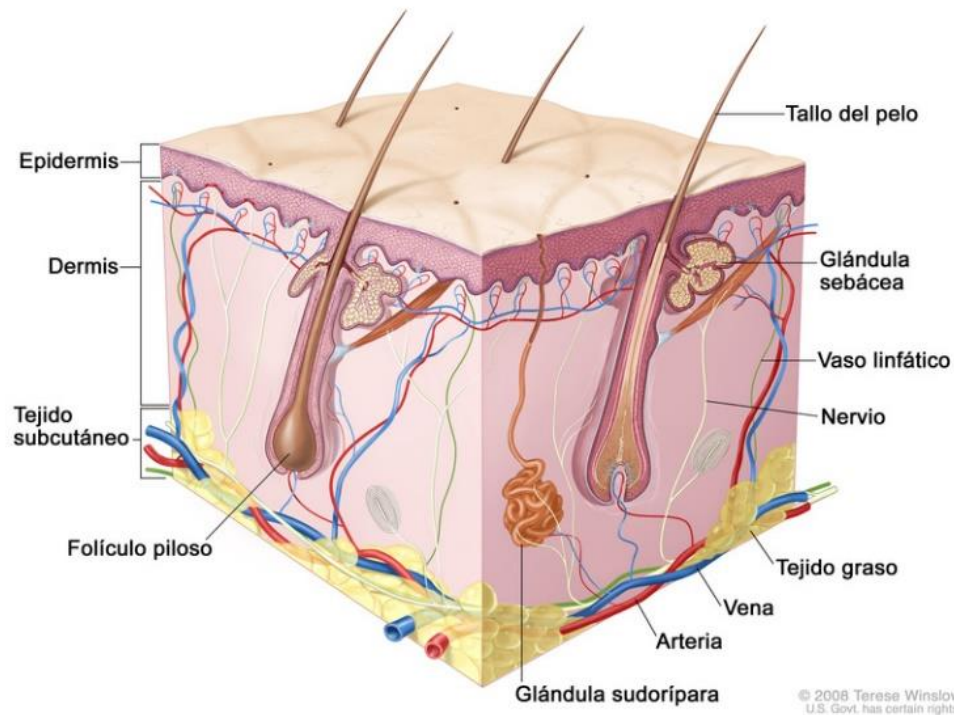


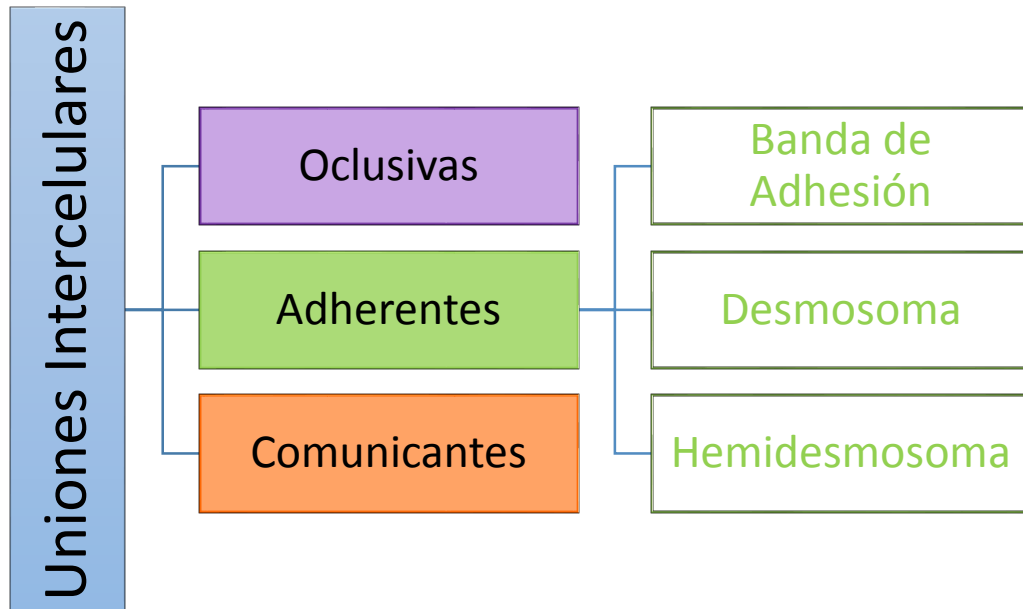
Figura 25. Anexos de la piel. ⁸²

Funciones del sistema tegumentario ⁷⁴⁻⁷⁶

- Protección
- Sensitiva
- Termorreguladora
- Excreción y absorción

4.2 Uniones Intercelulares

Son puntos de contacto en la región lateral de las células epiteliales donde están en contacto estrecho con las regiones laterales opuestas de células vecinas (Figura 26); entre las membranas plasmáticas de las células o entre célula y matriz extracelular. ⁸³ Esquema 1, Tabla 8



Esquema 1. Tipos de uniones intercelulares. Fuente propia

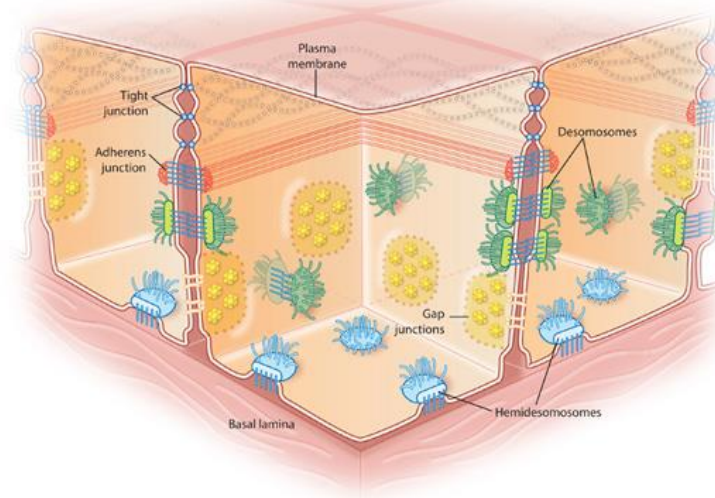


Figura 26. Diferentes uniones intercelulares. ⁸⁴



Componentes de las uniones intercelulares				
Tipo de Unión		Proteína transmembranal	Elemento del citoesqueleto	Proteína de adhesión
Oclusivas		Claudina Ocludina	Filamentos de actina	ZO-1 ZO-2 ZO-3
Adherentes	Banda de adhesión	Cadherina (E,P,M)	Filamentos de actina	Catenina Vinculina
	Desmosoma	Cadherinas: Desmogleina Desmocolina	Filamentos intermedios (queratina)	Placoglobina Desmoplaquina
	Hemidesmosoma	Integrinas	Filamentos intermedios	Plectina

Tabla 8. Componentes de las uniones intercelulares. Fuente propia

Uniones oclusivas

Son impermeables y permiten la función de barrera de las células epiteliales, también llamadas uniones estrechas o zonula occludens es el componente más apical del complejo de unión de entre las células epiteliales, esta zonula se crea por el sellado focal de las membranas plasmáticas de células contiguas formando la barrera de difusión intercelular primaria. Figura 27

Uniones Adherentes

Proveen estabilidad mecánica a las células epiteliales mediante la vinculación del citoesqueleto de una célula con el citoesqueleto de la célula contigua, su capacidad de transducción de señales es importante para el reconocimiento célula-célula, en morfogénesis y diferenciación. Figura 28, 29

Uniones Comunicantes

Permiten la comunicación directa entre las células contiguas mediante la difusión de moléculas pequeñas, este tipo de unión permite actividad celular coordinada importante para la homeostasis de los órganos. ⁸³ Figura 30

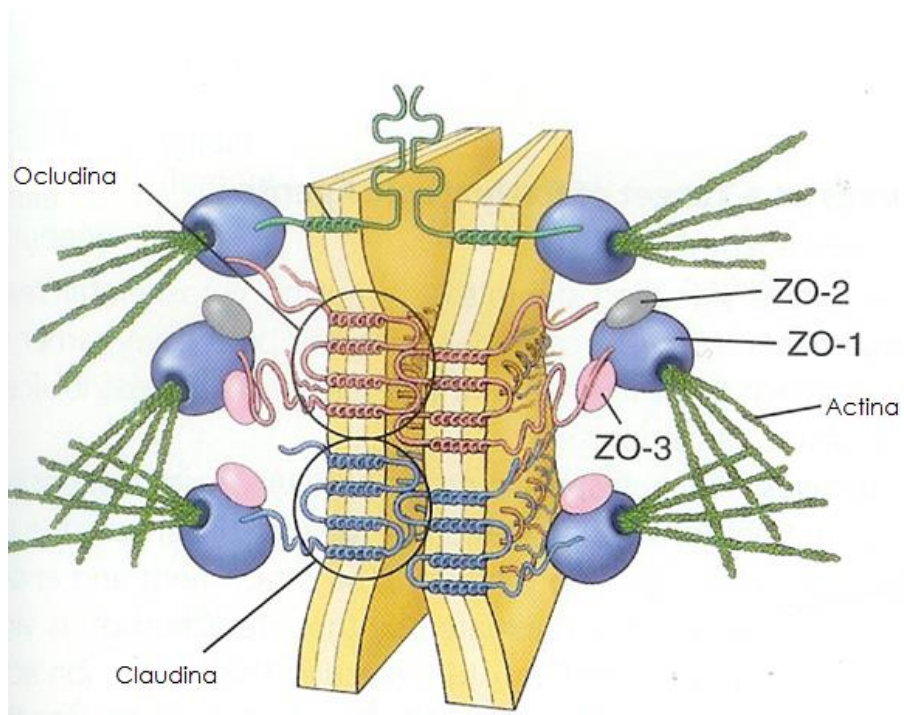


Figura 27. Estructura molecular de la zonula occludens.⁸⁵

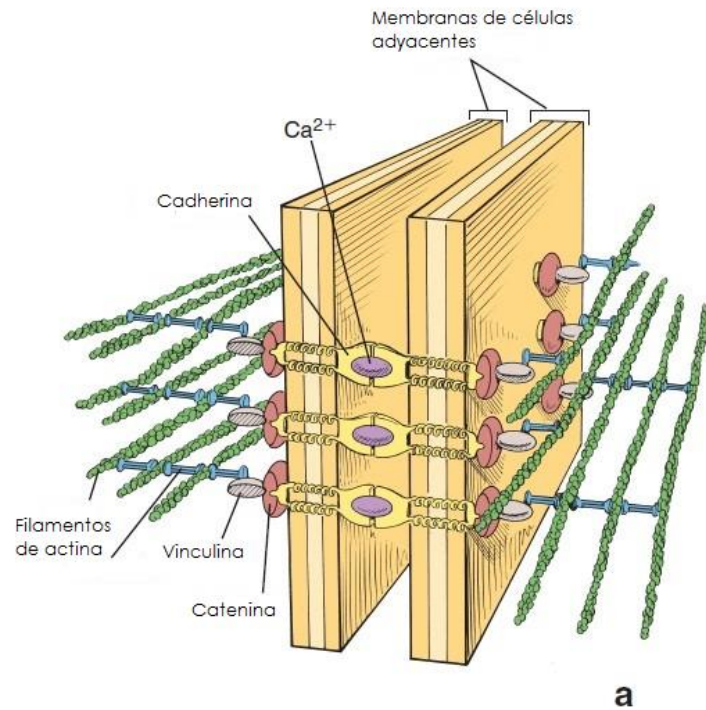


Figura 28. Estructura molecular de la zonula adherens.⁸⁶

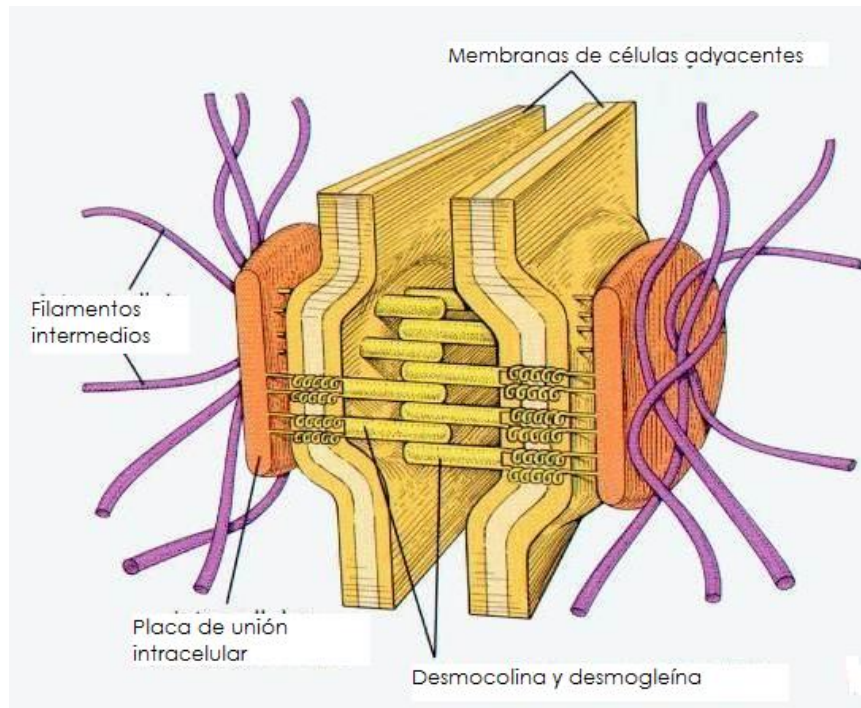


Figura 29. Estructura molecular de la macula adherens (desmosoma).⁸⁷

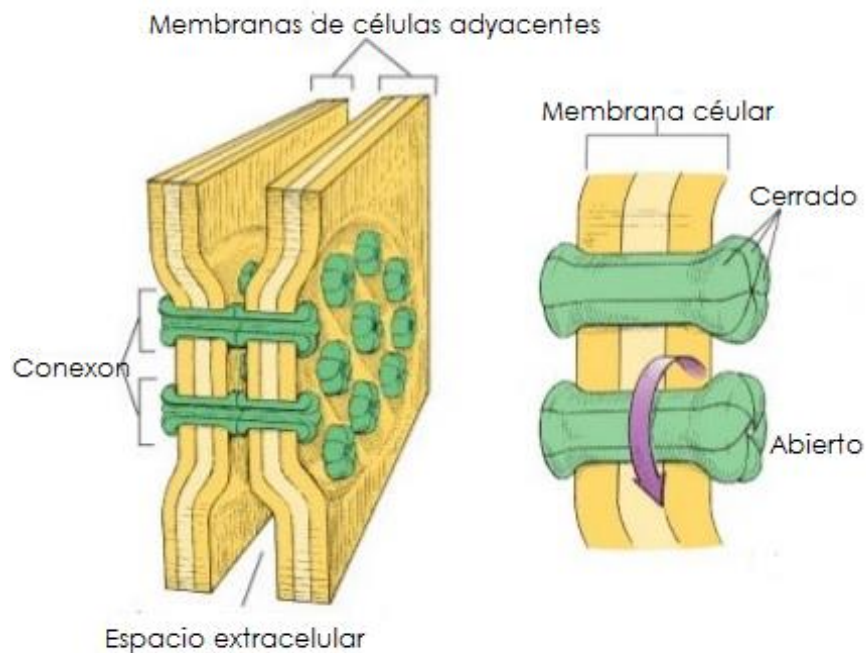


Figura 30. Estructura de un nexó (unión de hendidura).⁸⁸

4.3 Patogénesis de las lesiones cutáneas

El síndrome de Stevens Johnson se caracteriza por apoptosis de los queratinocitos en la epidermis con la separación de la epidermis de la dermis subyacente, dando como resultado ampollas. Figura 31

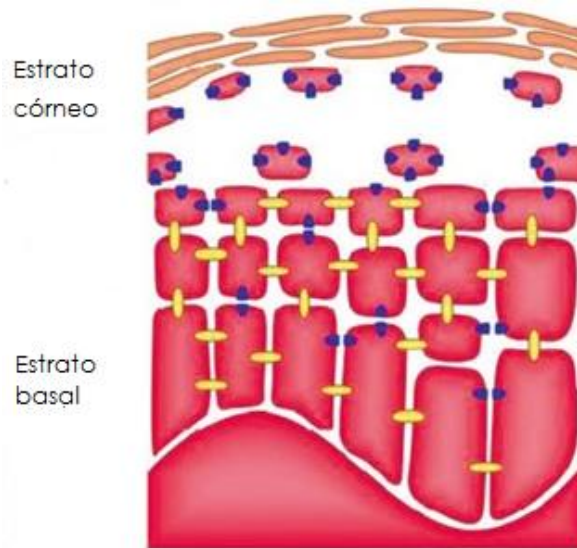


Figura 31. Separación de las uniones dermo-epidérmicas de la piel⁸⁹

Los mecanismos que conllevan a la muerte de las células epidérmicas en el síndrome siguen siendo controvertidos, si el proceso de apoptosis está mediada por TNF-alfa, o las células inmunes celulares, tales como células T citotóxicas. Se han sugerido varios mecanismos patogénicos para explicar la extensa necrosis de los tejidos en el síndrome, incluyendo metabolismo de fármacos o drogas, reacciones de hipersensibilidad alterados se consideran aspectos genéticos pero la mayoría de los estudios concuerdan en aspectos inmunológicos.^{6, 8, 26}

El mecanismo por el que el fármaco, sus metabolitos o el agente causal se unen directamente con el receptor de células T (TCR) provoca la activación de las vías pro apoptóticas.⁸

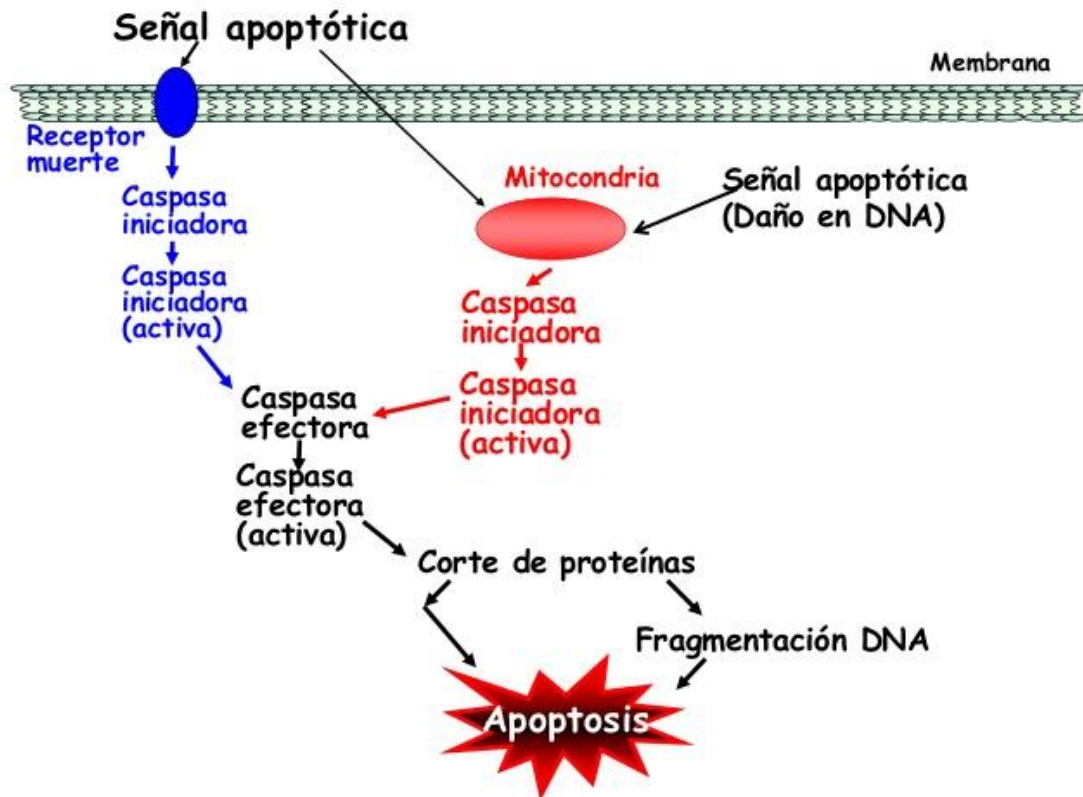


Figura 32. Mecanismo de apoptosis celular.⁹⁰

4.3.1 Complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)

El papel de estos alelos de antígeno leucocitario humano (HLA) en la patogénesis no está claro. Ciertos alelos de HLA pueden unirse a fármacos en particular con mayor fuerza de otros alelos, además, la unión del fármaco en síndrome de Stevens Johnson es CMH de clase I restringida, lo cual es consistente con el papel prominente de las células CD8 en la patogénesis de la enfermedad. Un alelo tiene un efecto funcional que puede jugar un papel en la patogénesis de la enfermedad, esta asociación se observó consistentemente en diferentes poblaciones.⁸ Figura 33

- El fármaco original se une directamente de forma no covalente a CMH y el TCR (receptor de linfocitos T CD8) y las células T de memoria, que resulta en su proliferación, infiltración y activación de estas células T efectoras citotóxicas en la piel.⁵

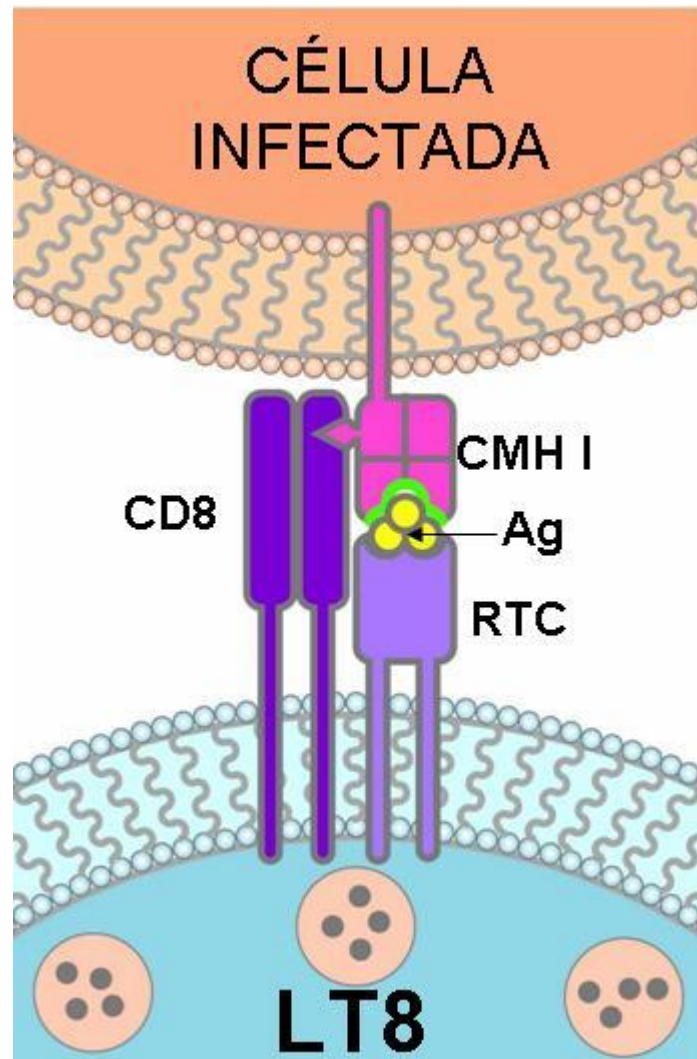


Figura 33. Mecanismo inmunológico en síndrome de Stevens Johnson. ⁹¹

- Los fármacos se unen a las proteínas de membrana de los queratinocitos, éstos metabolizan anormalmente el agente responsable produciendo un metabolito que se une con la molécula MHC-1 en la superficie celular, y es reconocido por linfocitos citotóxicos, transformándolos en blanco para el ataque celular, se produce apoptosis de los mismos separándose la unión dermo-epidérmica (signo de Nikolsky) ^{3, 4, 13, 53}

El fármaco también se puede unir a receptores de tipo II que resulta en la expresión de moléculas coestimuladoras por las células dendríticas.



Para los medicamentos, tales como el clotrimazol, la lamotrigina y carbamazepina.

4.3.2 Reacción de hipersensibilidad tipo IV

También conocida como hipersensibilidad retardada o de tipo celular, la respuesta inmunitaria mediada por células es el principal mecanismo de defensa contra diversos microorganismos, puede causar muerte celular y lesión tisular en personas sensibilizadas en respuesta a la administración de antígenos químicos o como parte del proceso inmunitario.⁹²⁻⁹⁴

Corresponden a un espectro de trastornos que varía en su presentación de lo leve a lo grave. Todas están mediadas por células T, los mecanismos fisiopatogenicos y las poblaciones de células T sensibilizadas difieren. Las reacciones de hipersensibilidad tipo IV se dividen en 4 subtipos de acuerdo con la respuesta inmunitaria, la población de células T y las características patológicas implicadas. (IVa, IVb, IVc, IVd)

- Reacción de hipersensibilidad tipo IVc
Son respuestas citotóxicas mediadas por linfocitos CD4+ y CD8+ que secretan perforina y granzima B. Los linfocitos citotóxicos (LCT) se unen a fragmentos antigénicos que se presentan en las moléculas MHC ubicadas en la superficie de las células presentadoras de antígeno (CPA). Los péptidos que derivan de los antígenos citosólicos se presentan mediante las moléculas MHC-I activan a las células CD8+, que eliminan a cualquier célula que muestre antígeno extraño.

En esta forma de hipersensibilidad de tipo IV, linfocitos T CD8+ sensibilizados causan lisis directa de células diana que expresan antígenos extraños asociados a moléculas de MHC de clase I.

Los linfocitos T CD8+ activados, células efectoras de esta reacción, se denominan linfocitos T citotóxicos funcionales (LTC). Estas células constituyen el principal mecanismo de defensa frente a patógenos intracelulares.^{92, 93}

Los linfocitos T CD8+ reconocen específicamente péptidos derivados del citosol celular asociados a moléculas del MHC de clase I propias. Todas las células nucleadas del organismo expresan moléculas del MHC de clase I y por lo tanto son capaces de presentar péptidos

extraños a los linfocitos T CD8+. Sin embargo, para que los linfocitos T CD8+ vírgenes se activen, proliferen y diferencien a LTC, deben además de reconocer específicamente al antígeno, recibir señales coestimuladoras por parte de (CPA) o linfocitos T cooperadores CD4+. Esta etapa de sensibilización ocurre a nivel de los ganglios linfáticos periféricos y en ella son las células dendríticas las que cumplen un rol de importancia en la activación de los linfocitos T CD8+. ⁹²⁻⁹⁴ Figura 34

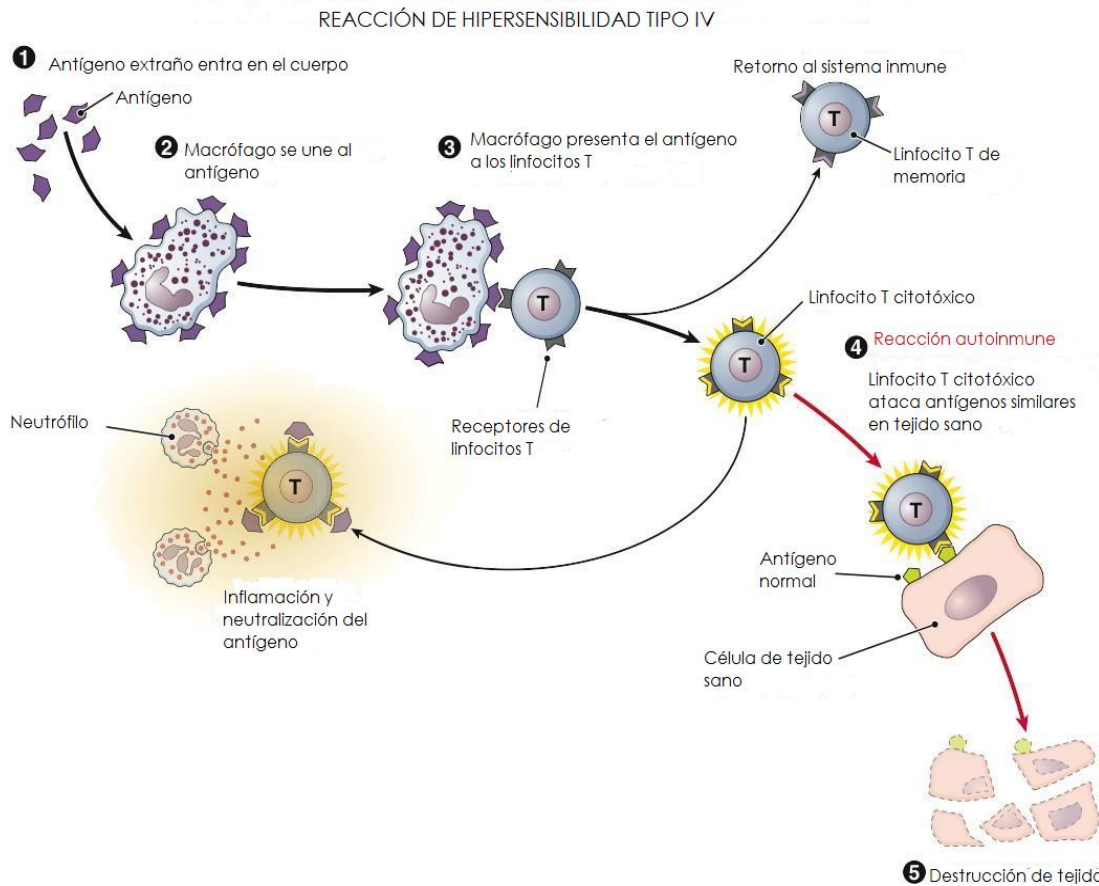


Figura 34. Reacción de hipersensibilidad tipo IV. ⁹⁵

Se plantea que las células que contienen péptidos extraños, como por ejemplo células infectadas por virus, son capturadas por las células dendríticas, las que procesan el antígeno y lo presentan asociado a MHC de clase I junto con señales coestimuladoras.

Además, los linfocitos T CD4+ pueden secretar citoquinas, como la IL-2, que estimulan la proliferación y diferenciación de los linfocitos T CD8+.



La diferenciación hacia LTC implica la adquisición de la maquinaria celular que les permite destruir las células diana, como ser el desarrollo de gránulos citoplasmáticos que contienen perforinas y granzimas. Además, los LTC adquieren la capacidad de secretar citoquinas, tales como INF γ , LTx y TNF que activan fagocitos e inducen inflamación. De esta manera se produce la expansión clonal de los linfocitos citotóxicos específicos para el antígeno, generándose un pool de linfocitos efectores y células de memoria.

La destrucción de las células blanco por los LTC es antígeno específica y depende del contacto célula-célula. Los LTC ejercen su función citotóxica sobre las células diana que expresan, asociado a MHC de clase I, el mismo antígeno que desencadenó su proliferación y diferenciación, mientras que las células adyacentes que no expresan el antígeno no son blanco de la acción de los LTC.

El proceso de destrucción comienza por el reconocimiento antigénico. El LTC se une a la célula diana utilizando su receptor antigénico (TCR) y moléculas accesorias, como CD8 y la integrina LFA-1. El reconocimiento induce el agrupamiento de los TCR y desencadena señales bioquímicas que activan al LTC. Una vez que ocurre el reconocimiento, la muerte de la célula diana sobreviene en un plazo de 2 a 6 hrs, y se produce aunque el LTC se separe.

Los mecanismos principales por los que los LTC lisan las células diana son el sistema perforina/granzima y la apoptosis dependiente de Fas ligando-Fas. Cuando ocurre el reconocimiento antigénico, los LTC liberan por exocitosis perforinas y granzimas presentes en gránulos intracitoplasmáticos.

En los estudios histopatológicos se observa la presencia de macrófagos y linfocitos T CD8+, con marcadores propios de células citotóxicas en la epidermis que 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 los queratinocitos, convirtiéndolos en el blanco del ataque celular. ^{5,8} Figura 35

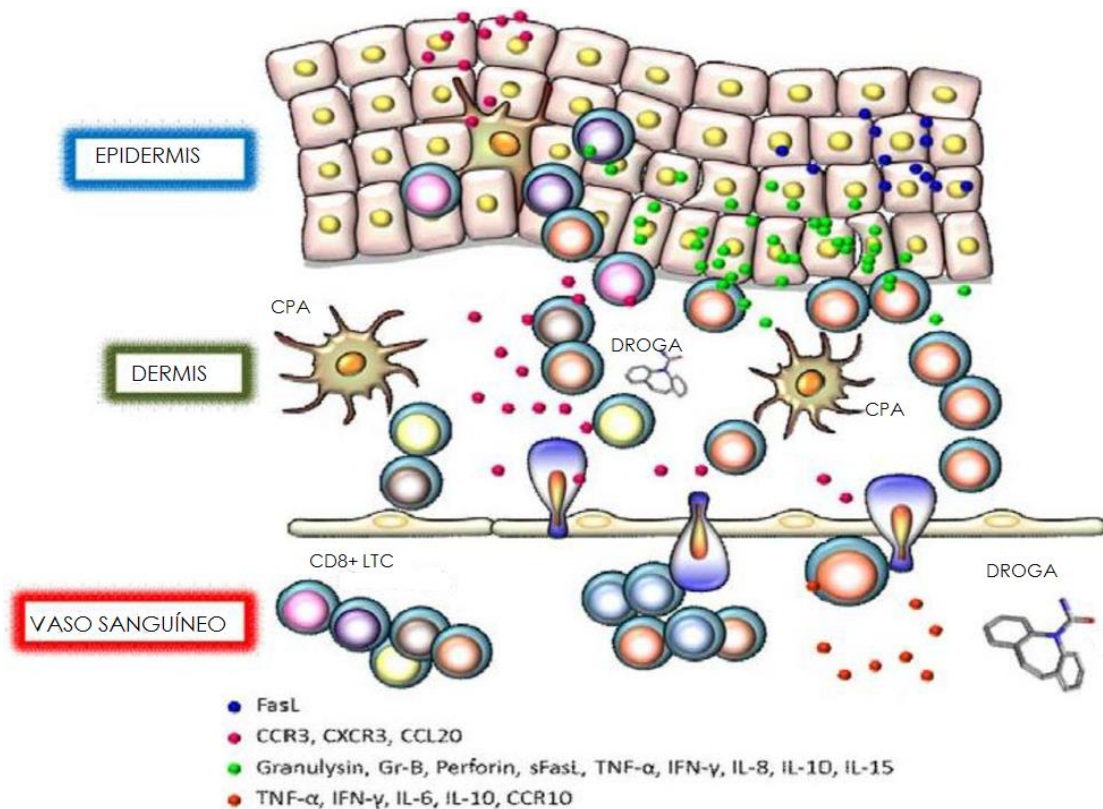


Figura 35. Reacción citotóxica en epidermis. ⁹⁶

Aparentemente la apoptosis celular es el mecanismo por el cual las células citotóxicas inducen la muerte celular epidérmica. En la piel normal se observa un pequeño porcentaje de las células apoptóticas en las capas más altas del estrato espinoso, participando en el proceso fisiológico de formación de la capa córnea.

La apoptosis de queratinocitos en síndrome de Stevens Johnson es causada principalmente por la liberación de granulicina, la apoptosis también está mediada por la interacción del ligando Fas-FasL, y la liberación de granzima y perforina. ^{5, 8}

La producción local de citocinas por las células citotóxicas (factor de necrosis tumoral entre otras) contribuye en la apoptosis de células epidérmicas.

4.3.3 Granulicina

Es una proteína catiónica citolítica producida por linfocitos T CD8+, NK (natural killer), es también una molécula proinflamatoria que provoca

un aumento en la expresión de quimiocinas (son proteínas de pequeño tamaño pertenecientes a una familia de las citoquinas que presentan características estructurales como pequeño tamaño y la presencia de cuatro residuos de cisteína, el papel más importante que desempeñan las quimiocinas es el de actuar como un quimio atrayente para guiar la migración celular, las células que son atraídas por las quimiocinas siguen una señal de incremento de la concentración de quimiocinas hacia la fuente de la quimiocina CCL5, MCP-1, MCP-3, MIP-1 alfa / CCL3) y citocinas o interleucinas son proteínas de bajo peso molecular esenciales para la comunicación intercelular. Figura 36

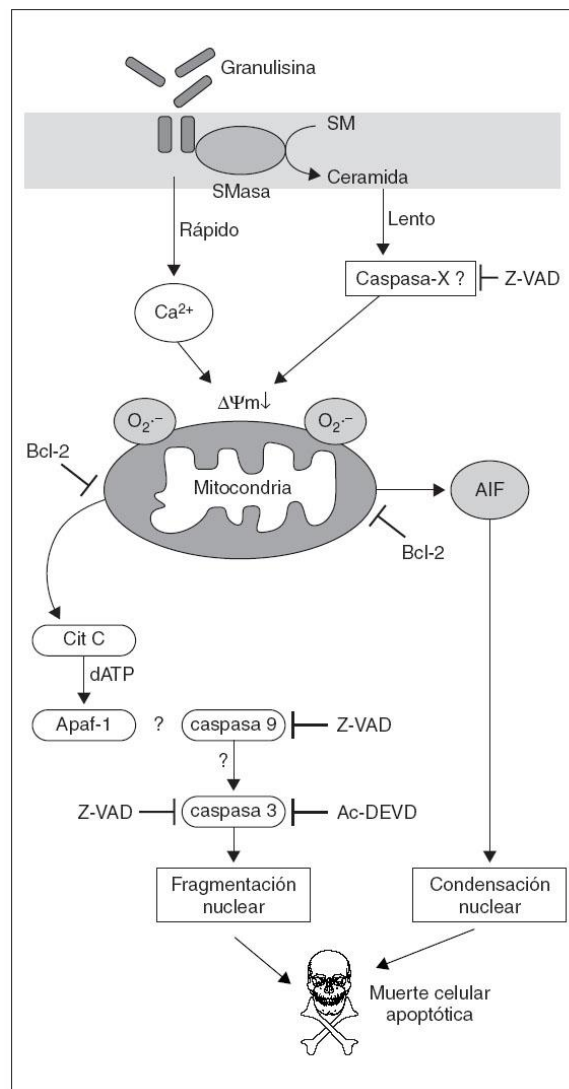


Figura 36. Mecanismo de apoptosis por granulisina. ⁹⁷



Son producidas por varios tipos celulares, principalmente por el sistema inmune, estos mediadores controlan muchas funciones fisiológicas críticas tales como: inflamación y respuesta inmune local y sistémica, reparación tisular, apoptosis y muchos otros procesos biológicos (IL-1, IL-6, IFN-alfa) dando como resultado el reclutamiento de células T, monocitos y otras células inflamatorias.

Un estudio reciente realizado por Chung Hung et al. (2008) mostró que granulicina fue la molécula citotóxica más significativa que se expresa en células de ampollas de pacientes con síndrome de Stevens Johnson. Las concentraciones de la proteína granulicina fueron 2-4 veces mayor que la perforina, granzima B, y Fas-L.

Grandes cantidades de granulicina secretora son producidos por las células, lo que lleva a la apoptosis severa y daño de tejido y la presentación única de síndrome de Stevens Johnson, los pacientes también tienen concentraciones séricas significativamente más altos de granulicina en comparación con los controles sanos.⁵

4.3.4 Ligando Fas-FasL

La apoptosis de los queratinocitos se puede producir mediante ligando y receptores de muerte de la familia del factor de necrosis tumoral (Fas CD95) y el ligando Fas-L activando la vía común de las caspasas.⁵³

Los receptores de la muerte apoptóticas son proteínas transmembrana del factor de necrosis tumoral (TNF). El dominio de muerte citoplasmático de Fas sufre cambios conformacionales y de trimerización sobre reconocimiento de Fas-L. Esto da como resultado el reclutamiento del dominio de muerte asociado a Fas (FADD) que se une a la procaspasa 8 que resulta en la activación de la cascada de caspasas y apoptosis.^{5, 8,22} Figura 37

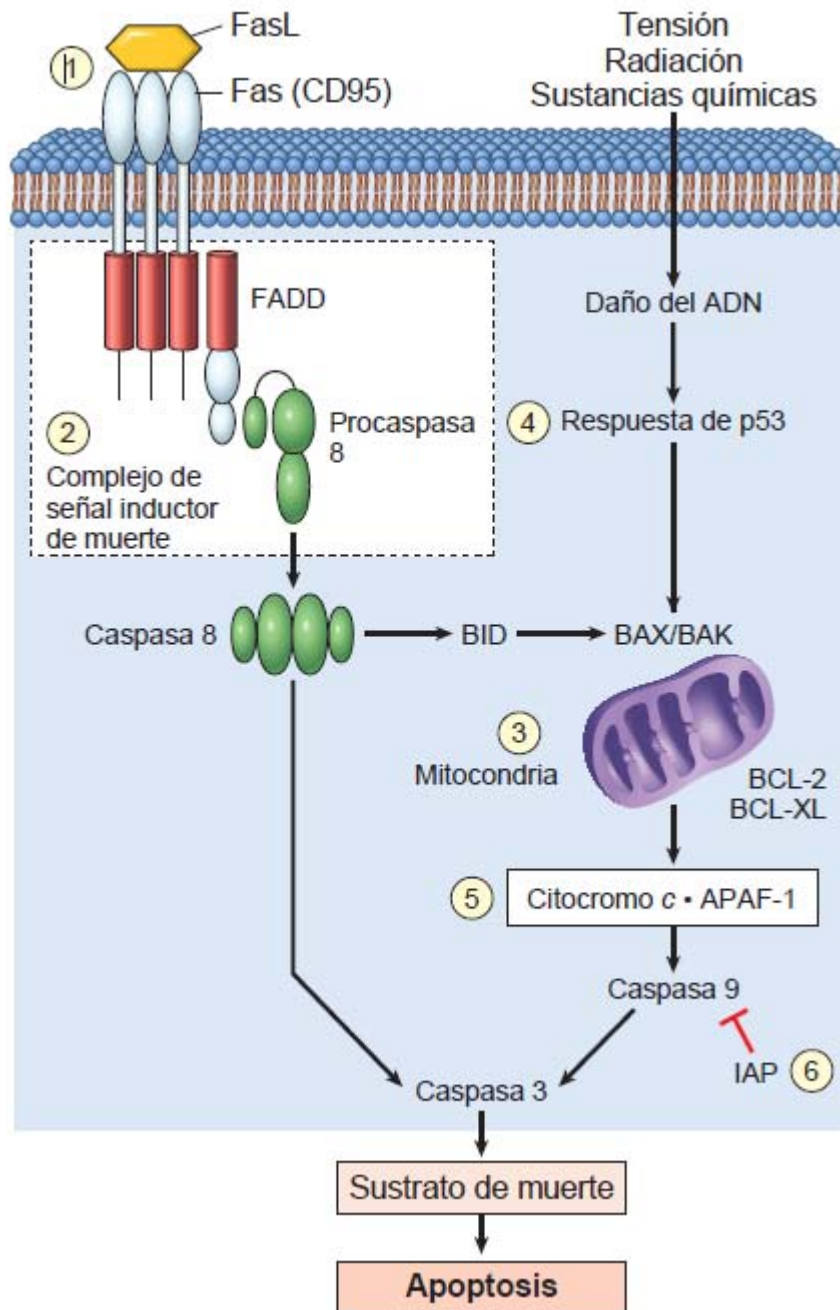


Figura 37. Mecanismo de apoptosis por ligando Fas-FasL. ⁹⁸

La fuente de la Fas-L no está claro, se cree que se encuentra de manera intracelular en las células afectadas se transporta a través de filamento intermedio a la superficie celular, donde puede ser liberado como Fas-L soluble. La unión de Fas-L a Fas en la superficie de las células epidérmicas induce un cambio conformacional en Fas y el

reclutamiento de la proteína de dominio de muerte Fas Asociado (FADD).^{8, 22} Figura 38

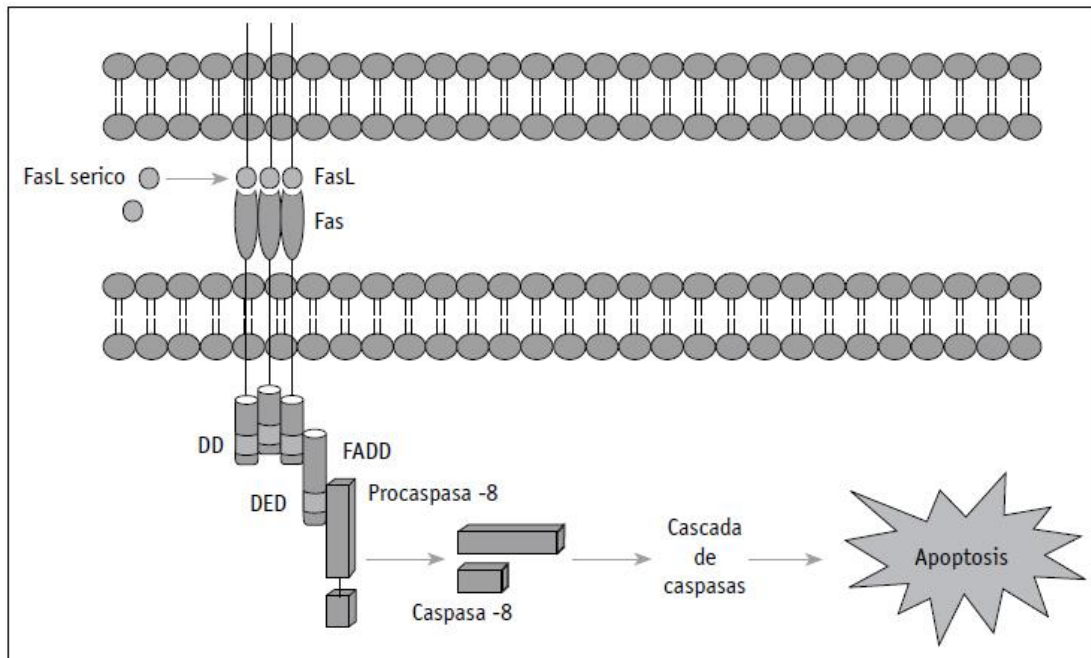


Figura 38. Reclutamiento de proteína de dominio de muerte asociado FADD.⁹⁹

Las metaloproteinasas regulan negativamente la expresión de Fas-L mediante la escisión de la porción de TNF-homóloga de Fas-L unido a la membrana, liberando Fas-L. Por lo tanto, la concentración elevada de suero Fas-L en diez pacientes puede ser debido a la acción de las metaloproteinasas en la superficie de las células epidérmicas.²²

Un estudio ha demostrado que la Fas-L no se expresa constitutivamente en la superficie de los queratinocitos pero se transportan a la membrana celular después de daños en el queratinocito. Abe et al. Encontraron que la fuente de Fas-L era la célula mononuclear de sangre periférica (PBMC) y no de queratinocitos.^{4, 8, 22}

La estimulación de células mononucleares de sangre periférica (PBMC) condujo a la producción de altos niveles de Fas-L. Además, las pruebas de inmunofluorescencia directa de muestras de piel de 3 de cada 22 pacientes no se pudieron detectar Fas-L en la superficie de los queratinocitos. Los autores concluyeron que Fas-L puede ser liberado



por (PBMC) en lugar de los queratinocitos y que se une Fas-L Fas en la superficie celular para inducir la apoptosis.²²

Los queratinocitos normales expresan en su superficie el antígeno Fas (CD95) un receptor transmembrana que al unirse al ligando de L-Fas (proteína de membrana) desencadena la apoptosis de la célula. En condiciones normales los queratinocitos presentan cantidades muy bajas de Fas-L, en presencia del síndrome de Stevens Johnson las cantidades de Fas-L aumentan, mientras que las cantidades de Fas no muestran aumento.

Luego de la exposición a los medicamentos, se cree que los leucocitos pueden expresar y producir mayores cantidades de Fas-L, perpetuando la apoptosis. Además se activa una respuesta inmunitaria con expansión de clones de linfocitos T CD8+ citotóxicos y liberación de citocinas, principalmente interferón gamma que favorece la expresión de Fas-L por los queratinocitos.¹³

Mediante estudios *in vitro* de pacientes con síndrome de Stevens Johnson y necrosis epidérmica tóxica se descubrió que las células son capaces de inducir la apoptosis de células próximas sensibles a Fas-L, este efecto es posible bloquearse mediante el uso de inmunoglobulinas que tengan la capacidad de bloquear los receptores Fas.

Bajo condiciones patológicas el receptor se expresa en la superficie de los queratinocitos, favoreciendo la unión con el ligando y la activación de la apoptosis, esta unión se puede bloquear el receptor selectivamente con anticuerpos mononucleares tipo inmunoglobulina G (IgG).^{4,8}

4.3.5 Granzima B

Nassif et al mostraron que las células mononucleares de líquido de las ampolla inducen citotoxicidad a través de la perforina y la granzima B.

La perforina y granzima son proteínas almacenados en los gránulos de linfocitos T. A partir del reconocimiento de una célula diana, el linfocito T libera perforina, que crean canales de 16 nm en la membrana de la célula diana, lo que permite la granzima B entre en la célula y activar la cascada de caspasas intracelular, lo que lleva a la muerte celular apoptóticas. La pérdida de función de las células T reguladoras en la

fase aguda de síndrome de Stevens Johnson puede contribuir aún más al daño epidérmico causado por las células T efectoras.^{8, 22, 53} Figura 39

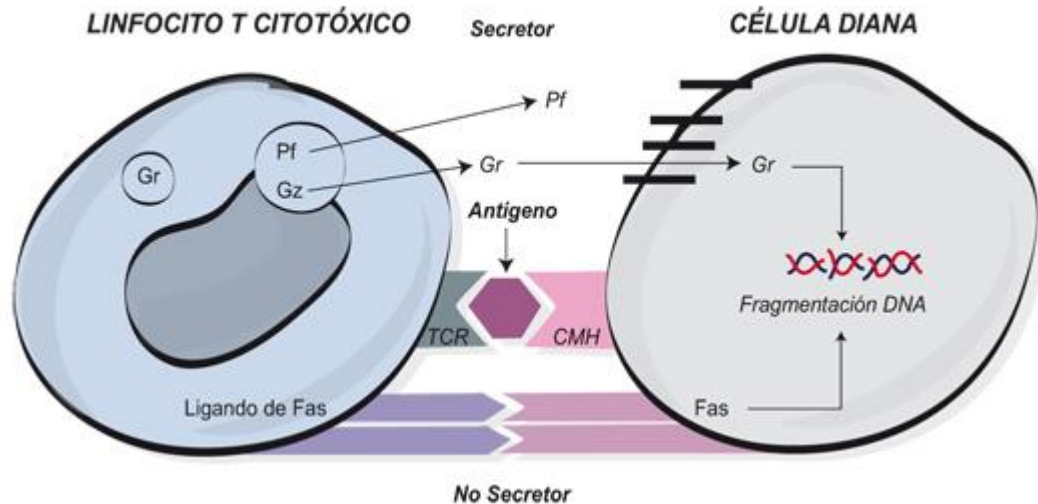


Figura 39. Mecanismo de apoptosis por perforinas y granzima B. 100

4.3.6 Citocinas

Nassif et al, también mostraron un posible papel de las citocinas en la patogénesis del síndrome de Stevens Johnson, encontró niveles elevados de IFN-gamma, TNF soluble, IL-10, Fas-L soluble en el líquido de la ampolla de los pacientes. A pesar de que disputan el papel central de Fas-L, que la hipótesis de que linfocito T específicos de drogas secretan IFN-gama, que activa los queratinocitos para producir factor de necrosis tumoral (TNF), una citoquina que regula por incremento de moléculas de MHC de clase I. Esto aumenta la exposición de los queratinocitos a linfocitos T resultantes en apoptosis mediada por perforina y granzima. IL-10 sirve para regular a la baja la reacción inflamatoria.⁸

Existen niveles elevados de TNF alfa en ampolla de fluido, la piel, las células mononucleares, y la sangre de los pacientes afectados. TNF-alfa activa TNF-R1, que conduce a la activación de la proteína de dominio de muerte asociado a Fas y las vías de caspasas corriente abajo. Sin embargo, TNF-R1 también activa las vías anti-apoptóticas mediante la activación de NF-kB. Por lo tanto, TNF-alfa puede inducir cualquiera o bloquear la apoptosis. ^{5, 22, 26}



Por otro lado, la evidencia reciente sugiere que los Fas-FasL, perforina, granzima y vías no son específicos de síndrome de Stevens Johnson y están regulados por incremento en erupciones de la piel, donde no se produce apoptosis masiva.

Mientras que las bajas concentraciones de ácido retinoico inhiben la apoptosis, las dosis más altas (≥ 1 m) promueven en diferentes líneas de células. El ácido retinoico aumenta la expresión de la proteína p53 supresora de tumores y caspasas proapoptóticas y sensibiliza los queratinocitos a la apoptosis.

En suma, la interacción postulada entre los fármacos implicados en síndrome de Stevens Johnson y los retinoides implica la activación de la cascada de retinoide y aumento de la acumulación de retinoides en el hígado, dando lugar a la colestasis, el vertido posterior de los retinoides almacenados y toxicidad retinoide, marcado por apoptosis de queratinocitos y la manifestaciones en evolución del síndrome.

Muchos pacientes son personas de edad avanzada con condiciones médicas subyacentes que requieren tratamiento médico regular. Disfunción hepática asociada con la edad y la tendencia de los retinoides para acumular con la edad podría ser responsable de la aparente susceptibilidad de los ancianos a síndrome de Stevens Johnson.⁵

El mecanismo de la toxicidad retinoide a nivel molecular no se conoce bien. Se sugiere que el ácido retinoico es a la vez un factor de riesgo, así como una causa directa del síndrome en algunos casos, a través del tratamiento con retinoides sintéticos; por otra parte, granulicina está claramente implicado en la etiología; si el síndrome de Stevens Johnson es inducida por alteraciones endógenas y los aumentos en la concentración y la expresión de ácido retinoico, entonces granulicina puede ser una molécula efectora para la toxicidad retinoide.

La supuesta relación entre el ácido retinoico y granulicina no parece haber sido reconocido o investigados hasta la fecha, sin embargo el ácido retinoico, puede activar las CD, es una proteína antimicrobiana, que puede funcionar como un inmuno-adyuvante, que está implicada en la expansión y la proliferación de las células T reguladoras y que induce la apoptosis en células diana que implican caspasas y otras vías.⁵



Posadas et al, mostró que tanto Fas-FasL y las vías de perforina / granzima pueden estar involucrado, encontraron un correlación directa entre la gravedad y los niveles de perforina y granzima B la enfermedad en pacientes con síndrome de Stevens Johnson. ⁸

4.4 Patogénesis de las manifestaciones sistémicas

La pérdida de grandes superficies cutáneas origina alteraciones sistémicas que contribuyen a la gravedad del síndrome de Stevens Johnson.

La liberación en grandes cantidades de citocinas inflamatorias (interleucina 1 y 6, factor de necrosis tumoral- α) produce fiebre, síntesis de reactantes de fase aguda, hipoalbuminemia, anemia y leucopenia. La alteración de la función de barrera de la piel ocasiona pérdida de agua, electrolitos y calor favoreciendo la colonización cutánea y posterior infección sistémica.

El centro termo regulador 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.

La entrada de gérmenes a través de la piel o de otros epitelios (digestivo) produce sepsis y puede ser causa de fallo multiorgánico que ocasiona la muerte de los pacientes. ¹⁷

- **Lesiones Viscerales Específicas**

En tráquea, bronquios y tracto gastrointestinal se ha observado macroscópicamente y microscópicamente el despegamiento de tejido epitelial extenso, similar al existente en la piel, con prevalencia de estas lesiones. La afectación visceral puede aparecer en pacientes que presentan lesiones cutáneas poco extensas y su presencia es indicativa de un pronóstico malo.¹⁷

La patogénesis de las lesiones pulmonares no está bien determinada se han planteado tres teorías.³⁰



- Cuando la causa es una infección primaria, se produce una inflamación y descamación de la mucosa de las vías aéreas, continúo a éste un proceso de cicatrización que produce obstrucción y finalmente colapso por retención de moco.
- Se produce un daño de la mucosa pulmonar por la deposición de complejos inmunes.
- Combinación de ambas teorías.



CAPÍTULO 5. DIAGNÓSTICO

Actualmente no existen pruebas de laboratorio accesibles y precisas para establecer el diagnóstico de síndrome de Stevens Johnson.¹⁴

5.1 Historia Clínica

El diagnóstico se basa por un lado en los síntomas clínicos y por otra parte en las características histológicas, signos clínicos típicos incluyen inicialmente áreas de máculas eritematosas en la piel, en el que una señal positiva Nikolsky puede ser inducida por presión mecánica sobre la piel, seguido en cuestión de minutos a horas por el inicio de la separación de la epidermis que se caracteriza por el desarrollo de ampollas. Cabe señalar, sin embargo, que el signo Nikolsky no es específico para síndrome de Stevens Johnson; afectación de la mucosa, incluyendo ocular, se desarrolla poco antes o simultáneamente con las lesiones de la piel en casi todos los casos.⁶

Es importante realizar una historia clínica exhaustiva, el antecedente de infección o de uso de medicamentos y las manifestaciones clínicas son fundamentales para considerar la posibilidad de síndrome de Stevens Johnson.^{12-14, 19}

En los pacientes sin antecedentes de ingesta de fármacos, se deberá descartar etiología viral, micótica y bacteriana (*herpes simple* y *micoplasma pneumoniae*). El tiempo transcurrido desde la ingesta de medicamento hasta la aparición del cuadro clínico oscila desde unos días hasta cuatro semanas. Diagnóstico es clínico.^{16, 101}

5.2 Biopsia de piel

La biopsia de piel resulta muy útil, para un diagnóstico presuntivo de síndrome de Stevens Johnson pues solo desde el punto de vista histológico hay patrones conocidos.^{8, 14, 16, 41, 53}

Las lesiones tempranas demuestran grados variables de necrosis de queratinocitos, rodeados por linfocitos en las capas epidérmicas a nivel del estrato espinoso y la capa de células basales. Más tarde, necrosis epidérmica de espesor completo es evidente, eventual formación de ampollas sub epidérmicas e infiltrado intersticial de linfocitos está presente en la dermis superficial. Alteración vacuolar se encuentra a lo

largo de la unión dermo-epidérmica a menudo en compañía de algunos linfocitos. 8, 12, 13, 16, 24 Figura 40

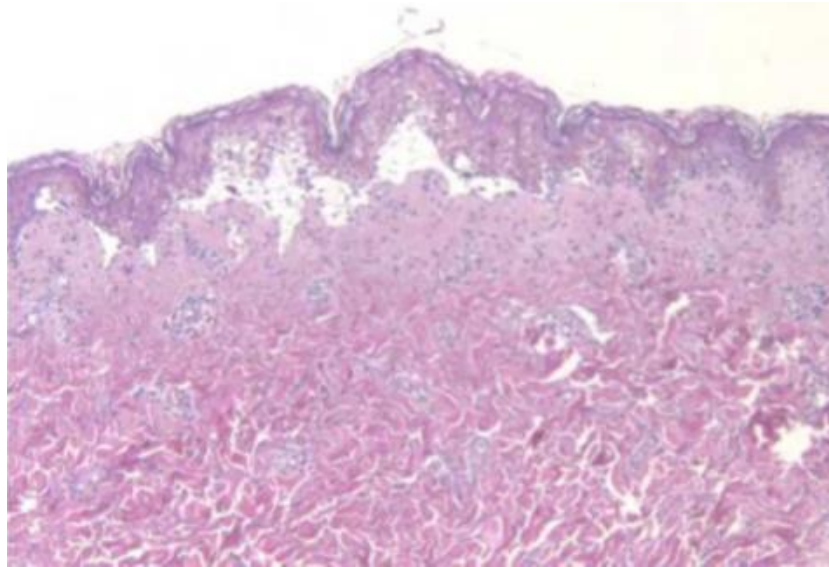


Figura 40. Biopsia de piel de un paciente con síndrome de Stevens Johnson, demuestra la separación de la epidermis a nivel del estrato espinoso y la capa de células basales, dando como resultado la formación de ampollas subepidérmicas (hematoxilina-eosina aumento 40x) ⁸

Menos frecuente se encuentra la extravasación de eritrocitos, acantosis, incontinencia pigmentaria, regeneración epidérmica, paraqueratosis. ¹⁴

La capa córnea muestra una configuración normal. En etapas completamente desarrolladas de la enfermedad, cuando aparece desprendimiento epidérmico/ epidermólisis, además de los mencionados, se desarrollan vesículas secundarias a la extensa alteración vacuolar y necrosis confluyente de los queratinocitos. La necrosis puede comprometer la parte superior de la epidermis y conductos de glándulas exocrinas. Figura 41

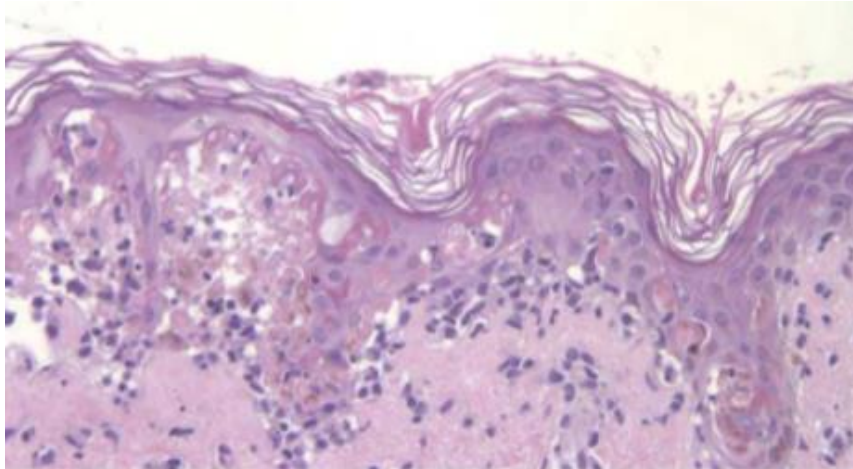


Figura 41. Biopsia de la piel de un paciente con síndrome de Stevens Johnson, muestra necrosis de los queratinocitos, y degeneración vacuolar de la capa de células basales. Un infiltrado linfocitario escaso está presente en la unión dermo-epidérmica. (hematoxilina-eosina, aumento 200x) ⁸

La repitelización de la epidermis por debajo de una ampolla sub epidérmica puede estar presente, la capa córnea muestra ligera paraqueratosis, en las zonas de necrosis epidérmica y epidermólisis la dermis pueden estar cubiertos por una corteza que contiene granulocitos de neutrófilos, algunos de estos granulocitos también pueden estar presentes en la dermis adyacente. ²⁴

Las lesiones que pueden ser identificadas por este método de estudio son:

- Necrosis epidérmica
- Cambios basales vacuolares en bulas sub epidérmicas
- Infiltrado linfocitario moderado a denso
- Áreas transicionales de regeneración
- Papilomatosis
- necrosis fibrinoide

5.3 Auxiliares diagnósticos

Para valoración inicial se pueden realizar biometría hemática, tiempos de coagulación, perfil hepático completo, plaquetas, hemocultivos de piel, de orina y si es necesario de orificios corporales. ^{13, 16, 19, 53, 101}



Los parámetros hematológicos y bioquímicos se alteran en función de la evolución; puede observarse leucocitosis y en casos graves anemia y trombocitopenia. Se recomienda realizar pruebas de electrolitos séricos, glucemia y cultivos de sangre, orina, secreción ocular y de lesiones que así lo ameriten. ¹⁴

Exámenes	Hallazgos
Biometría hemática	<ul style="list-style-type: none"> ○ Eosinofilia ○ Linfocitosis con linfocitos atípicos ○ Leucopenia ○ Anemia normocítica ○ Velocidad de eritrosedimentación globular aumentada. ○ Nitrógeno ureico sanguíneo (BUN)
Tiempos de coagulación	<ul style="list-style-type: none"> ○ Tiempo de protrombina aumentado ○ Tiempo de tromboplastina aumentado
Perfil hepático completo	<ul style="list-style-type: none"> ○ Hipoproteinemia ○ Aumento de transaminasas ○ Hipercolesterolemia
Hemocultivos	<ul style="list-style-type: none"> ○ Piel ○ Orina ○ Orificios corporales (de ser necesario)
Radiografía de tórax	<ul style="list-style-type: none"> ○ Evidentes cambios pulmonares

Tabla 9. Exámenes auxiliares de diagnóstico y hallazgos reportados. ¹³

Uso de tinciones de inmunofluorescencia revela una ausencia de inmunoglobulinas y complemento deposición, lo cual es útil para diagnóstico diferencial de otras enfermedades autoinmunes que afectan la piel. ^{6, 8, 14, 16}

Los cultivos en sangre, heridas y lesiones de la mucosa se deben realizar para evaluar la presencia de sobreinfección. La serología puede ser realizada por *Mycoplasma pneumoniae*, si está indicado. ⁸

Las pruebas cutáneas para tratar de identificar medicamentos relacionados con la enfermedad no se recomiendan en vista de que existen reportes en el sentido de que la propia prueba puede desencadenar el síndrome de Stevens Johnson.



La prueba del parche no se ha investigado ampliamente. El mayor cohorte consta de 22 pacientes y mostró una baja sensibilidad de sólo el 9% (Wolkenstein, Chosidow et al., 1996).

Actualmente se han desarrollado prueba de transformación de linfocitos (LTT) que mide la transformación de células T de sangre periférica del paciente cultivadas en presencia de un fármaco sospechoso (β -lactámicos) durante 6 días midiendo la incorporación de 3H-timidina durante la síntesis de ADN in vitro en pacientes alérgicos, el resultado se expresa como un índice de estimulación, que es la relación de proliferación de las células con el antígeno y sin antígeno, desgraciadamente la sensibilidad es baja para síndrome de Stevens Johnson. La sensibilidad de LTT en el síndrome de Stevens Johnson se mejora en gran medida si la prueba se lleva a cabo dentro de 1 semana de la aparición de la enfermedad pero se hace negativa por 6 semanas (Kano, Hirahara et al. 2007). Esto puede atribuirse a la pérdida de función de las células T reguladoras en la fase aguda, que a continuación se restaura después de su recuperación (Takahashi, Kano et al. 2009).^{8, 14}

Otra prueba se ha diseñado para observar la regulación de CD69 en linfocitos T como un indicador de hipersensibilidad a medicamentos.¹⁴

Un estudio piloto reciente mostró que los niveles de granulicina en suero pueden elevarse temprano en el curso de la enfermedad pero se desvanece rápidamente con la progresión de la enfermedad (Abe, Yoshioka et al. 2009). Se requieren estudios adicionales para determinar si este ensayo demostrará ser una prueba de diagnóstico precoz útil para síndrome de Stevens Johnson.⁸

El desarrollo de nuevos métodos in vitro podría ayudar a identificar fármacos que potencialmente puedan conducir el síndrome de Stevens Johnson.¹⁴

5.4 SCORTEN

Varios investigadores han intentado utilizar los hallazgos clínicos y patológicos para predecir el riesgo de mortalidad. En el año 2000, Basutji-Garin et al. Desarrollaron el SCORTEN (Severity of Illness score for toxic epidermal necrolysis) un método matemático sencillo para predecir el desenlace del síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Se debe aplicar durante los primeros 5 días, Está



destinado a ser completado dentro de las 24 horas de ingreso y de nuevo el día 3 de hospitalización. El SCORTEN utiliza 7 factores de riesgo independientes para predecir el riesgo de mortalidad por cuyas variables consideran los siguientes.^{13, 14, 22}

Usando el sistema de puntuación (SCORTEN), cada criterio vale un punto, con cada punto adicional asociado con un aumento significativo en la mortalidad (con un aumento de la razón de probabilidad por un factor de 3,45).

Por ejemplo, SCORTEN de 0-1 presagia una mortalidad 3,2%, mientras que SCORTEN de 5 o mayor predice una mortalidad del 90% (Tabla X). Otros parámetros clínicos reportados previamente para ser predictivos de la mortalidad incluyen trombocitopenia, leucopenia, retraso en el ingreso en el hospital, y el tratamiento con antibióticos o corticosteroides antes de la admisión.²² Tabla 10

Parámetro clínico - bilógico	Puntaje Individual
Edad >40 años	1
Neoplasia maligna	1
Taquicardia >120 por minuto	1
Área de desprendimiento epidérmico inicial > 10%	1
Nitrógeno ureico elevado (BUN) >40mg/dl	1
Bicarbonato <20 mmol/L	1
SCORTEN (suma de puntajes individuales)	Mortalidad (%)
0-1	3,2
2	12,1
3	35,8
4	58,3
>5	90

Tabla 10. Puntaje para medir la gravedad de la enfermedad (SCORTEN)^{13, 14, 22}



5.5 Diagnóstico diferencial

Es necesario realizar diagnóstico diferencial considerando diversas reacciones dérmicas principalmente de tipo descamativas.

- **Reacción de hipersensibilidad a medicamentos**

La hipersensibilidad a los medicamentos es una reacción adversa provocada por una respuesta inmunológica desencadenada por el consumo de un medicamento o, bien, por la reacción a uno de sus metabolitos, engloba diferentes entidades que describen como patrón común una reacción grave medicamentosa, caracterizada por la tríada consistente en fiebre, afectación cutánea y afectación multiorgánica, que en mayor o menor grado, condicionan el pronóstico de la enfermedad.

Como su propia definición indica, está inducido por diversos fármacos, éstos son metabolizados a productos intermedios con capacidad tóxica, o bien pueden ligarse de manera covalente a macromoléculas que se comportan como haptenos y actúan como neo antígenos con capacidad de respuesta inmunológica. En circunstancias normales la epóxido hidroxilasa microsomal es capaz de detoxificar estos fármacos, pero un déficit de esta enzima o una disminución de la capacidad de metabolización de la misma conducirían a la acumulación de metabolitos tóxicos. Es muy posible que el medicamento por sí solo no sea suficiente para desencadenar la reacción de hipersensibilidad y debería existir una predisposición genética acompañante.

El mecanismo inmunológico principalmente implicado es una reacción de hipersensibilidad retardada tipo IV, como lo demuestran las pruebas epicutáneas positivas a diferentes fármacos implicados.

En la actualidad la lista de medicamentos capaces de provocar una reacción de hipersensibilidad es cada vez mayor. Los primeros casos se describieron con los antiepilépticos aromáticos, la difenilhidantoína, el fenobarbital y la carbamazepina son los anticomiciales clásicos que con más frecuencia se han asociado, junto con las sulfonamidas.

Las lesiones cutáneas generalmente consisten en un exantema morbiliforme o maculo papuloso confluyente que aparece uno o 2 días



después de iniciarse la fiebre. El exantema afecta predominantemente a la cara, el tronco y las extremidades, y en estas últimas regiones es más intenso en áreas proximales.

La histopatología de las lesiones cutáneas mencionadas no es específica y depende fundamentalmente del tipo de lesión biopsiada y de la fase evolutiva en la que se encuentre. Como características más comunes aparecen queratinocitos necróticos y un infiltrado inflamatorio de linfocitos con disposición peri vascular en la dermis papilar. En ocasiones este infiltrado adopta una distribución liquenoide, con exocitosis y edema en la dermis papilar. Las lesiones de cuadros más específicos, como la pustulosis exantemática aguda generalizada, el síndrome de Stevens Johnson o la necrólisis epidérmica tóxica, dan unos hallazgos que son los descritos clásicamente en estas enfermedades.

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, pero existen una serie de pruebas que permiten confirmar el fármaco responsable, los ensayos de linfotoxicidad (LTA) y las pruebas de contacto ayudan a reconocer el fármaco responsable de la reacción.^{14, 102}

- **Pénfigo vulgar**

El pénfigo vulgar es una enfermedad ampollosa crónica de origen auto inmunitario relacionada con factores genéticos y ambientales, es causado por la producción de anticuerpos principalmente IgG subclase 4, que reaccionan con la región amino terminal de las desmogleínas (Dsg) situadas en desmosomas de la superficie celular de los queratinocitos, Las inmunoglobulinas inhiben la función adhesiva de las Dsg, lo que desencadena varios eventos intracelulares como: cambios en la concentración de calcio intracelular y fosfocinasa C, estimulación de p58 proteincinasa mitógeno activada, regulación transcripcional y activación de las proteinasas, todo lo cual lleva al desensamble de desmosomas con la formación de ampollas. La separación de queratinocitos también es causada por la activación de la apoptosis vía Fas-FasL y por los autoanticuerpos que bloquean los receptores de acetilcolina de los queratinocitos (AChR) y median la cohesión entre ellos. Puede afectar la piel, las mucosas y,



ocasionalmente, las láminas ungueales. Se distingue por la aparición de vesículas flácidas de rotura fácil, costras y erosiones.

El diagnóstico se basa en las características clínicas, en los hallazgos del estudio histopatológico y en las pruebas de inmunofluorescencia, que puede ser directa (en la piel del paciente) o indirecta (en la que se utiliza el suero del sujeto en sustratos que incluyen piel sana humana entre otros)

Para que el estudio histopatológico sea de utilidad en el diagnóstico, la biopsia debe hacerse en el sitio adecuado; en el caso de la piel, la muestra debe tomarse de una lesión temprana, en tanto que en las mucosas debe tomarse de una lesión con borde activo o denudada.

En etapas tempranas, se observa edema intercelular en las capas inferiores de la epidermis y desaparición de los puentes intercelulares (acantólisis). Las lesiones establecidas muestran ampollas intra epidérmicas por acantólisis suprabasal, cuyo suelo está formado por una fila de células basales. El techo está compuesto por la capa espinosa, granulosa y córnea, con ausencia de necrosis de queratinocitos. En la dermis superior puede encontrarse infiltrado perivascular mononuclear de leve a moderado.

Inmunofluorescencia directa: la biopsia para la inmunofluorescencia directa debe tomarse de piel perilesional. En ella se observa depósito de IgG en el espacio intercelular hasta en 90% de los casos, y de C3 en 30 a 50%, en un patrón llamado en "panal de abeja".

Inmunofluorescencia indirecta: se realiza con el suero de los pacientes y consiste en la detección de anticuerpos circulantes anti-IgG adheridos a las desmogleínas intercelulares. Es positiva en 80 a 90% de los casos y puede ser negativa en pacientes con enfermedad localizada o en fase temprana. 6, 16, 22, 103, 104

- **Pénfigo paraneoplásico**

Enfermedad es una enfermedad ampollosa autoinmune asociada a una neoplasia oculta o previamente diagnosticada, mediada inmunológicamente por IgG que reaccionan a las proteínas de placa desmoplaquina presentes en las uniones celulares de todo el epitelio.



Se caracteriza por lesiones de la mucosa oral o genital que no responden a los tratamientos convencionales, y la presencia de lesiones cutáneas polimorfas que progresan a ampollas y erupciones en el tronco y las extremidades.

En el estudio histopatológico puede estar presente acantolisis o dermatitis liquenoide. La presencia de anticuerpos circulantes es un hallazgo constante que confirma el diagnóstico y permite diferenciarlo del pénfigo vulgar.

El trastorno está asociado a la existencia de anticuerpos dirigidos contra antígenos tumorales que exhiben una reactividad cruzada contra diversas proteínas de la piel. Los anticuerpos se unen a las proteínas epidérmicas responsable de la adhesión, lo que resulta en desprendimiento de la piel.

Se asocia sobre todo con neoplasias hematológicas, como el linfoma no Hodgkin, leucemia linfocítica crónica, y enfermedad de Castleman, que comprenden la mayoría de los casos, sin embargo puede aparecer en diversos tumores sólidos no hematológicas, incluyendo el carcinoma, sarcoma, melanoma, cáncer de páncreas, cáncer de mama, carcinoma de células escamosas de la lengua, cáncer gastrointestinal, cáncer de vagina, carcinoma hepatocelular y carcinoma de células renales.^{6, 14, 22}

- **Penfigoide**

El penfigoide ampolloso es una enfermedad ampollosa autoinmune que cursa con ampollas subepidérmicas originadas por autoanticuerpos dirigidos contra antígenos de los hemidesmosomas de la unión dermo-epidérmica.

En el penfigoide ampolloso se producen anticuerpos dirigidos contra dos antígenos diferentes de los hemidesmosomas de la unión dermo-epidérmica: el antígeno mayor o antígeno 1 del penfigoide ampolloso (BPAg1), que es una proteína intracitoplasmática de la familia de las plaquinas, y el antígeno menor o antígeno 2 del penfigoide ampolloso (BPAg2), que es una proteína transmembrana, en su mayor parte con un dominio extracelular, y que está constituida mayoritariamente por colágeno XVII



Desde el punto de vista histopatológico, las lesiones del penfigoide ampoloso consisten en ampollas uniloculares subepidérmicas, en las que la epidermis se despega en bloque sin alteración aparente de sus queratinocitos y las papilas dérmicas quedan desnudas conservando su festoneado. En los bordes de la ampolla se observa un intenso edema de la dermis papilar y tanto en la cavidad de la ampolla como en la dermis subyacente existe un infiltrado inflamatorio de intensidad variable, con abundantes eosinófilos.

Los estudios de inmunofluorencencia directa muestran un depósito lineal de IgG y C3 a lo largo de la membrana basal y por inmunofluorescencia indirecta se detectan anticuerpos circulantes anti-membrana basal en el suero de la mayoría de los pacientes con penfigoide ampoloso, aunque su título no se correlaciona con la extensión de las lesiones.^{6, 16, 105}



CAPÍTULO 6. TRATAMIENTO

Lo fundamental es el diagnóstico precoz con la retira del fármaco sospechoso y terapia de soporte con el traslado del paciente a una unidad de cuidados intensivos (UCI) o de quemados, la morbilidad se incrementa si el fármaco potencialmente culpable se retira tarde. 4, 13,14, 17, 20, 22, 31, 70, 102

6.1 Tratamiento de sostén

Se puede disminuir el porcentaje de mortalidad con las siguientes medidas (Tabla 11):

- Hospitalizar a los pacientes en unidades de cuidados especializados (cuidados intensivos o unidades de quemados) en forma oportuna, para garantizar un manejo interdisciplinario y disminuir el riesgo de infecciones. 13, 22, 31, 70, 102
- Establecer un aislamiento de contacto, para evitar infecciones. 13, 17
- Procurar un ambiente cálido en las habitaciones de 30-32°C reduce la pérdida de calor a través de la piel, los escalofríos e incomodidad del paciente, para ello pueden emplearse mantas térmicas, lámparas infrarrojas u otros medios. Los baños antisépticos permanganato de potasio o sulfato de cobre (alibodur) diluido al 1:5 o 10ml deben realizarse a 35-38°C, dos veces por día. 13, 17, 20,102
- Idealmente usar colchones fluidificados de baja presión y sabanas antiadherentes que eviten un mayor compromiso de la piel. 13, 102
- Suspender los medicamentos sospechosos e innecesarios, especialmente esteroides.¹³
- Control de los datos de función respiratoria (frecuencia respiratoria, radiografía de tórax, gasometría) hemodinamia (frecuencia cardíaca, presión arterial, diuresis) y nivel de conciencia. 17
- Valoración diaria por oftalmología para evitar el desarrollo de sinequias oculares y otras complicaciones oftalmológicas; diariamente se deben lubricar los ojos y eliminar las adherencias. 13, 17, 31, 70



- Al menos, tres veces por semana se deben practicar exámenes de laboratorio, como hemograma, pruebas de funciones hepáticas y radiográficas como radiografía de tórax. ^{13, 17}
- Algunos autores recomiendan controlar la flora rectal, faríngea y nasal dos veces por semana y otros aconsejan hacer cultivos seriados de piel, hemocultivos, urocultivos y cultivos de cánulas venosas ^{13, 22, 70, 102}
- Controlar los líquidos y electrolitos, estableciendo un acceso venoso (idealmente periférico y en un área de piel no comprometida) para garantizar una diuresis (formula de Parkland) de 0,5 a 1 ml/kg diarios; si no hay superficie cutánea sana disponible, se debe insertar un catéter venoso central. ^{13, 17, 20, 31, 70, 102}
- Brindar analgesia y hacer terapia física precoz, para evitar contracturas ^{13, 31}
- Proveer soporte nutricional, preferiblemente por vía entérica, ya que los pacientes presentan mayores necesidades metabólicas, pero son incapaces de comer debido al dolor de las lesiones en la mucosa oral. ^{13, 17, 31, 70, 102}
- Hacer control estricto de la glucemia aunque los pacientes no sean diabéticos, ya que la mayoría presenta hiperglucemia secundaria al estrés fisiológico que sufre; además se ha demostrado que la insulina tiene un efecto antiapoptótico sobre múltiples células incluyendo los queratinocitos. ^{13, 20}
- En cuanto a los cuidados de la piel y mucosas se deben evitar los vendajes adhesivos; se deben usar vendajes con gasas con vaselina e impregnadas de antibióticos tópicos cada tres u ocho horas, evitando la aplicación de sulfadiazina de plata, ya que contiene sulfas y podría empeorar el cuadro; la clorhexidina al 0,1% (0.5% recomienda la guía de referencia rápida de la secretaria de salud) puede usarse para realizar constantemente enjuagues bucales y para la higiene del resto del cuerpo; en áreas maceradas, se aconseja la aplicación tópica de nitrato de plata al 0,5%. ^{13, 17, 31, 70, 102}
- Existe controversia sobre el desbridamiento de la piel, muchos autores lo recomienda ya que el tejido necrótico es un caldo de cultivo para las infecciones, y también para acelerar el proceso



de reepitelización.^{13, 20} Otros autores recomiendan la limpieza suave de lesiones, sin desbridar, ya que la piel ampulosa actúa como capa biológica protectora que favorece la reepitelización.^{20, 70}

- No se recomiendan antibióticos profilácticos, por que aumentan la mortalidad y la resistencia bacteriana y se reservan para casos de sepsis.^{13, 17, 22, 70}
- En muchos centros se utiliza sustitutos temporales de la piel a base de una malla de filamentos de nylon con colágeno porcino tipo 1, recubiertos de una lámina externa de silicona porosa, denominado Biobrane que tiene como ventajas efecto analgésico, mejorar el proceso de cicatrización prevención de la hipotermia, un control más eficaz de las pérdidas de fluidos y electrolitos a través de la piel lesionada y evitar el desarrollo de infecciones y el uso de vendajes.^{13, 17, 70}

Para su correcta aplicación, es necesario que la superficie dérmica expuesta esté libre de restos de tejido necrótico y seco, las láminas se fijan con grapas o con otros productos adhesivos, en las siguientes 48 horas no se permitirá la movilización del paciente para facilitar la adherencia definitiva pasado este tiempo se pueden retirar las grapas, cuando se produce la epitelización se irá despegando el biobrane espontáneamente. A medida de que esto se produce se debe aplicar vaselina estéril en la superficie cutánea.⁷⁰

Existen otros apósitos biológicos xenoinjertos porcinos y aloinjertos criopreservados que se asocian con efectos similares, son más costosos y se asocian con más riesgos.^{13, 70}



Procedimientos terapéuticos recomendados en síndrome de Stevens Johnson

Medidas Generales

- Aislamiento
- Temperatura ambiental tibia (reduce las pérdidas calóricas)
- Accesos venosos distantes de las lesiones dérmicas severas
- Nutrición oral por sonda nasogástrica o parenteral si es necesario

Tratamiento tópico

- Procure no desbridar lesiones esfaceladas de la piel
- Antisépticos tópicos: nitrato de plata 0.5%, no usar sulfadiazina de plata, clorhexidina al 0.05%, hidrogeles
- Pueden utilizarse cubiertas biológicas (cultivos, alogénicos, autólogos de piel)
- Fibroblastos de recién nacido humano, cultivados y colocados en malla de nylon (Apligraf, Trancyte, Biobrane)
- Solución salina, gotas oculares, antibióticas, cubiertas oculares a base de membranas amnióticas.

Tratamiento de sostén

- Aerosoles, aspiración bronquial, intubación (casos graves)
- Alimentación enteral temprana (evita úlcera de estrés)
- Reemplazo de líquidos
- Corrección de niveles de fósforo (mejora regulación de glucemia y función muscular)
- Antibióticos de amplio espectro (disminuyen infección grave)
- Anticoagulantes y transfusiones (según necesidad)
- Antiácidos, ranitidina (reducen riesgo de sangrado digestivo)
- Insulina en caso de hiperglucemia
- Oxandrolona y hormona del crecimiento (disminuyen catabolismo y pérdida de nitrógeno)
- Ornitina α -cetoglutarato enteral (mejora tiempo de cicatrización)
- Ácido ascórbico (reduce requerimientos líquidos)
- Inmunoglobulina intravenosa

Tabla 11. Procedimientos terapéuticos recomendados en síndrome de Stevens Johnson. ^{14,31}

6.1 Tratamiento adyuvante

No existe un tratamiento farmacológico tipificado, teniendo en cuenta los mecanismos patogénicos se ha propuesto el empleo de



inmunosupresores y medidas antiapoptóticas. Los antimicrobianos y transfusiones se emplearan según necesidades. ^{14, 20} Tabla 12

Tratamiento específico y alternativos		
Fármaco / dosis	Ventaja	Desventaja
Prednisona 200 mg/día reducir gradualmente (4-6 semanas)	Disminuye proceso inflamatorio, reduce mortalidad casos graves	Prolonga tiempo de cicatrización, favorece infecciones, sangrado gastrointestinal
Inmunoglobulina IV 200-750 mg/kg/día/4 días	Disminuye reacción inmunológica y disminuye destrucción celular	No hay suficientes estudios clínicos
Ciclofosfamida 300mg/día	-	Experiencia anecdótica
N-acetilcisteína 100 mg/kg/día/48h	Inhibe TNF	No hay experiencia suficiente
Talidomida 400mg/día	-	Experiencia anecdótica
Factor estimulador de granulocitos	-	Experiencia anecdótica
Anticuerpos monoclonales	-	Experiencia anecdótica
Pentoxifilina	-	Experiencia anecdótica
Ulinastatin 2,500-5,000 U/kg/día	-	En dos pacientes

Tabla 12. Tratamientos farmacológicos para síndrome de Stevens Johnson. ^{14, 31}

- Cortico esteroides (prednisona, metilprednisolona).
Tratamiento utilizado con más frecuencia, mientras que algunos autores consideran su uso beneficioso otros lo han asociado con efectos deletéreos. De acuerdo con la mayoría de los autores si los corticoides no han demostrado claros beneficios en las formas precoces, en las fases avanzadas son deletéreos por aumentar el catabolismo proteico, el tiempo de cicatrización, la incidencia de infecciones y de hemorragias digestivas y por enmascarar complicaciones sépticas. Hay que considerar que muchos casos



de síndrome de Stevens Johnson han sucedido durante el tratamiento de corticoides a causa de otra enfermedad preexistente. ^{4, 14, 20, 22, 31}

Su uso es controvertido y en pocos reportes se ha demostrado un beneficio, no se recomienda ya que se asocian a un aumento de las infecciones, enfermedad ácido-péptica, más días de hospitalización y mayor mortalidad.

- Se ha demostrado que el uso de esteroides puede ser efectivo durante la fase eritrodérmica inicial, usándolos por pocos días y a dosis altas, 1,5 mg/kg diarios de dexametasona por vía intravenosa durante tres días o 160 a 240 mg diarios de metilprednisolona para disminuir el proceso inflamatorio. ^{13, 17, 22}

Uso en el intento de inhibir la citotoxicidad dependiente de anticuerpos. Podrían tener algún lugar en el tratamiento durante la fase eritrodérmica antes de que aparezca una pérdida cutánea masiva, se ha propuesto que una vez que existe una descamación superior al 20% el uso de corticoides está contraindicado, debido al alto riesgo de aparición de complicaciones sépticas

- Ciclosporina
Es un potente inmunosupresor con múltiples y potenciales beneficios en el tratamiento del síndrome de Stevens Johnson, el factor de necrosis tumoral ya que bloquea la activación y proliferación de las células T e inhibe la vía de la apoptosis. Se ha utilizado en dosis 3mg/kg/día. ^{13, 14, 31}
- Ciclofosfamida
Por su supuesta actividad sobre los linfocitos T citotóxicos podría ser beneficiosa, sin embargo no se ha demostrado su eficacia clínica. ^{14, 31}
- Inmunoglobulinas intravenosas

Se han utilizado altas dosis de inmunoglobulinas intravenosas en el tratamiento desde 1998, basándose en el bloqueo de Fas-FasL, que inhibe la apoptosis de queratinocitos. ²⁰

Inmunoglobulina intravenosa (IgIV). Como consecuencia de la identificación de los potenciales anti-FasL contenidos en la IgIV in vitro, con las debidas precauciones en pacientes con riesgos potenciales



(insuficientes renales, cardiópatas, inmunodeficiencia por IgA y en pacientes de riesgos de trombosis) ^{14, 31}

Su mecanismo de acción consiste en competir por los receptores de la vía Fas, evitando la activación de la apoptosis, su uso también es controvertido debido a que ligado Fas-FasL no es la única vía de apoptosis activada en los pacientes con síndrome de Stevens Johnson. Considerando la severidad de la enfermedad y la baja toxicidad de la inmunoglobulina (Ig) intravenosa, en comparación con los esteroides y otros tratamientos, podría aplicarse en ciertos casos con administración temprana y se recomienda una dosis total de 3g/kg en tres días consecutivos 81g/kg diario) ^{4, 13, 17, 22}

- **Anti-TNF**

Incluyen infliximab, pentoxifilina y talidomida.

La talidomida por su acción inhibitoria sobre el TNF- α ha sido utilizada en estudios como tratamiento para el síndrome que fue finalizado debido a la elevada mortalidad (10/12) este aumento podría explicarse porque la talidomida también se ha comportado como un potente coestimulador de los CD8 in vitro. Por otra parte el infliximab se utilizó con éxito a dosis de 5mg/Kg. ^{20, 22}

- **Plasmaferesis**

Elimina elementos no dializables que se encuentran en el plasma, la sangre completa se extrae del paciente y se separa en sus componentes celulares y plasma, se descarta normalmente el plasma y la sangre se reconstituye con la adición de albúmina artificial para plasma a los constituyentes celulares y se difunde de nuevo al paciente. No hay estudios concluyentes, pero en manos expertas puede ser un método eficaz y seguro para remover anticuerpos y metabolitos tóxicos. ^{13, 14, 17, 22, 31}

- **Secuelas**

De acuerdo con la severidad del cuadro clínico, serán las secuelas, tomando en consideración que pueden involucrarse diversos órganos y sistemas (piel, ojos, mucosa oral, sistema respiratorio, genitourinario); el tratamiento será interdisciplinario; las secuelas más frecuentes involucran ojos y párpados; puede hacerse necesario el trasplante de corneas; en faringe puede presentarse estenosis que requiere cirugía y



en sistema respiratorio bronquiolitis obliterante; entre más temprano sea valorado el paciente y tratado por el especialista mejor será la evolución. ¹⁴ Esquema 2

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE STEVENS JOHNSON /
NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA

Sospecha de SSJ

Antecedentes de haber "iniciado" la administración de uno o más fármacos que se han asociado a SSJ o de una infección viral o bacteriana (principalmente herpes simple o infección de vías respiratorias altas). Dermatitis diseminada en la piel y mucosas con evolución menor a tres días (manchas eritemato purpúricas, vesículas y/o ampollas en la piel y en mucosas, hiperemia de conjuntivas, úlceras orales, nasales, genitales y anales) Dermatitis con tendencia a ser simétricas y de predominio plurioficial. Ataque al estado general y síndrome febril.

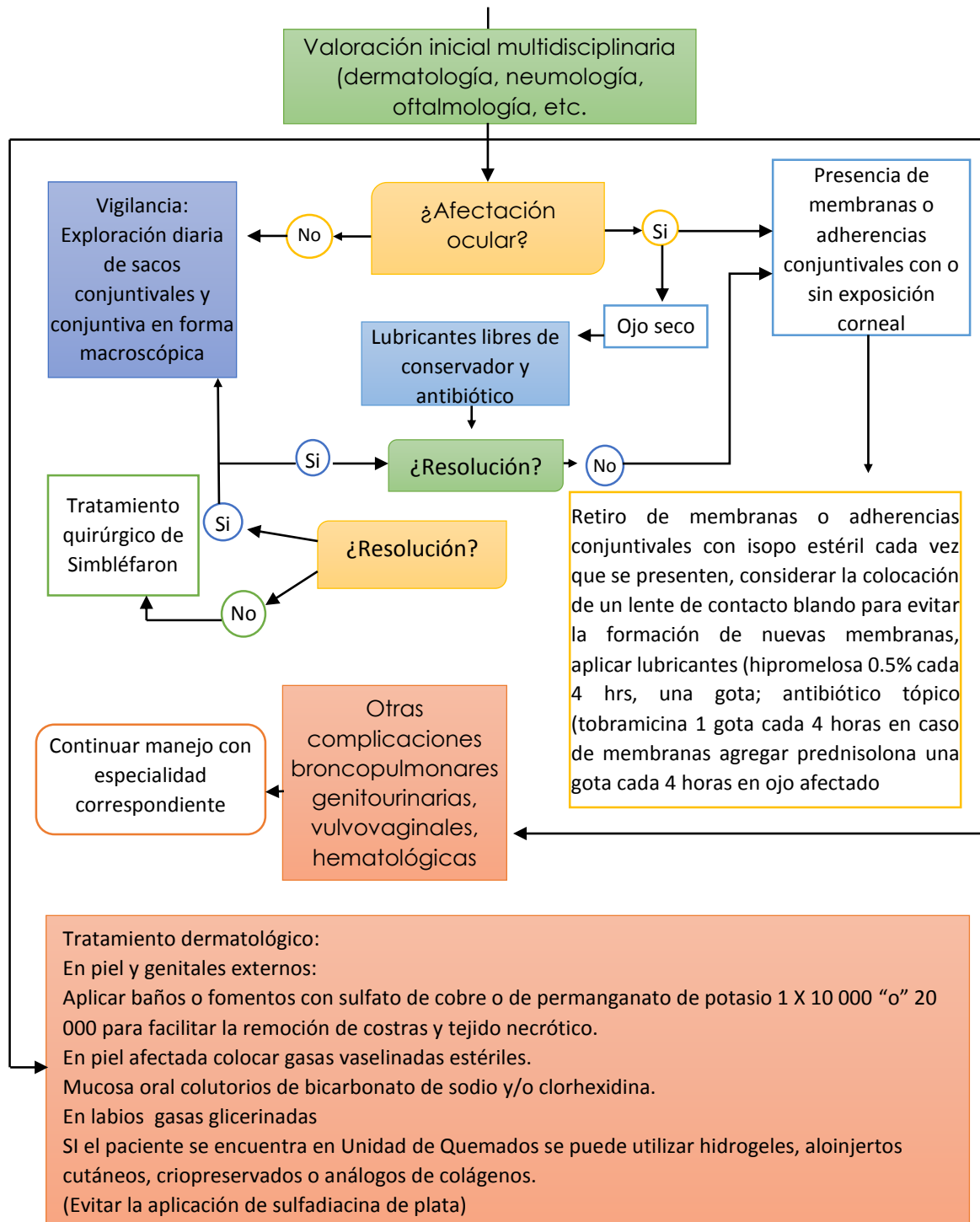
Iniciar analgesia y soluciones parenterales con control de líquidos y electrolitos, administración profiláctica de enoxaparina subcutánea 40mg cada 24 hrs. Bh completa, química sanguínea, electrolitos séricos, pruebas de función hepática y tiempos de coagulación.

Pacientes con 10% o menos de superficie corporal afectada: ingreso a hospitalización con aislado estricto con técnica estéril

Pacientes con 10% o menos de superficie corporal afectada: ingreso a hospitalización con aislado estricto con técnica estéril

Instalación de sonda nasogástrica y de Foley, Control de líquidos y electrolitos Nebulizaciones Ultrasónicas
Continuar con administración de enoxaparina subcutánea, considerar la administración de inmunoglobulina intravenosa 1 gr/kg de peso por tres días si la evolución es menor de 48 a 72 hrs., bajo protocolo de investigación. Evitar traumatismos a la piel (evitar cintas adhesivas, fricción, etc.)
Realizar biopsia de piel, gasometría, cultivos de piel y mucosa, hemocultivo y urocultivo.

Dosis terapéutica de enoxaparina
SC 1 mg/kg/día



Esquema 2. Algoritmo de diagnóstico y tratamiento de síndrome de Stevens Johnson. ¹⁰¹



CONCLUSIONES

El síndrome de Stevens Johnson es una enfermedad grave consecutiva a la acción de complejos inmunes mediados por hipersensibilidad, caracterizada por la producción de apoptosis de los queratinocitos y necrosis epidérmica y de membranas mucosas, pudiendo involucrar conjuntiva ocular, mucosa oral, nasal, vaginal, uretral y área perianal, acompañado de un ataque al estado general de salud con potencial fatalidad.

El síndrome de Stevens Johnson es de condición idiopática en el 50% de los casos, en otros casos es el resultado de la hipersensibilidad producida por diferentes factores precipitantes incluidos infecciones por virus, bacterias y hongos, neoplasias malignas, radioterapia, inmunizaciones y múltiples medicamentos.

Es importante mencionar que cualquier medicamento puede producir una reacción adversa, se han implicado más de 100 medicamentos asociados con el síndrome de Stevens Johnson entre ellos: alopurinol, los anticonvulsivos aromáticos como la carnamacepina, fenitoína, fenobarbital y lamotrigina, antibióticos como sulfas, penicilinas, cefalosporinas, ciprofloxacino, eritromicina y vancomicina y los antiinflamatorios no esteroideos tipo oxicam.

Puede presentarse una fase prodrómica con una duración de hasta dos semanas; la fase clínica se caracteriza por la aparición de las lesiones.

En cuanto a su clasificación actualmente se considera el complejo síndrome de Stevens Johnson / necrólisis epidérmica tóxica como una sola enfermedad con diferentes grados de severidad y no se acepta la equiparación con el eritema multiforme mayor.

Es importante realizar una historia clínica exhaustiva, el antecedente de una infección o del uso de medicamentos y las manifestaciones clínicas son fundamentales para considerar la posibilidad de síndrome de Stevens Johnson; en cuanto al tratamiento es fundamental el diagnóstico precoz con la retira del fármaco o fármacos sospechosos y terapia de soporte con el traslado del paciente a una unidad de cuidados intensivos.



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Quiñones J, Chávez J A, Bernández O. Síndrome de Stevens-Johnson: presentación de un caso. AMC [revista en la Internet]. 2011 Jun [citado 2015 Nov 24]; 15(3): 576-584. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552011000300014&lng=es.
2. Burket L, Medicina bucal de Burket: diagnóstico y tratamiento. 5ª. ed. México: Editorial Interamericana, 1996. Pp. 20-23
3. Clavijo R, D´Avila I, García MJ. Síndrome de Stevens-Johnson: una forma grave de las reacciones adversas a medicamentos. [revista en la internet] Rev Biomedicina 2011; 6: 24-34. Disponible en http://www.um.edu.uy/docs/stevend_johnson.pdf Consultado Nov 12, 2015.
4. Telechea H, Speranza N, Giachetto G, Pírez M C. Síndrome de Stevens Johnson: una enfermedad habitualmente producida por medicamentos. Arch. Pediatr. Urug. [revista en la Internet]. 2008 Sep [citado 2015 Nov 12]; 79(3): 229-234. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492008000300006&lng=es.
5. Mawson A, Eriator I, Karre S. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis (SJS/TEN): Could Retinoids Play a Causative Role?. [revista en la internet] Rev. Med Sci Monit 2015; 21: 133-143. Disponible en <http://doi.org/10.12659/MSM.891043> Consultado Feb 11, 2016.
6. Harr T, French L. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Orphanet Journal of Rare Disease [revista en la internet] 2010; 5: 39-49 [citado Feb 11, 2016]. Disponible en <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-1172-5-39>
7. Salinas Y, Millán R. Eritema multiforme: Conducta odontológica. Acta odontol. venez [Internet]. 2009 Dic [citado 2015 Nov 24]; 47(4): 174-200. Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-63652009000400017&lng=es.
8. Suran L. Severe Cutaneous Adverse Reactions, Skin Biopsy - Diagnosis and Treatment, Prof. Suran Fernando (Ed.) ,2013 ISBN: 978-953-51-1173-3, InTech, DOI: 10.5772/54820. Disponible en:



<http://www.intechopen.com/books/skin-biopsy-diagnosis-and-treatment/severe-cutaneous-adverse-reaction>

9. Leaute-Labreze C, Lamireau T, Chawki D, Maleville J, Taieb A. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. [revista en la internet] *Arch Dis in Child*, 2000. 83(4), 347–352.[citado Feb 10, 2016]. Disponible en <http://doi.org/10.1136/adc.83.4.347>

10. Figura 1. Ferdinand Ritter Von Hebra.

http://www.sciencephoto.com/image/558669/530wm/C0187109-Ferdinand_von_Hebra%2C_Austrian_physician-SPL.jpg

11. Regezi J, Sciubba J. Patología bucal : correlaciones clinicopatológicas. 3ª. Ed. México: Editorial McGraw-Hill Interamericana, 2000. Pp. 56-58, 512-514.

12. Bagán J. Medicina bucal. 1ª. Ed. España: Editorial Valencia, 2008. Pp. 103-110.

13. Hernández C A, Restrepo R, Mejía M. Síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica. *Rev Asoc Colomb Dermatol*. 2011; 19: 67-75.

14. Sotelo N. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en los niños. [revista en la internet] *Gac Méd de Méx*. 2012; 148:265-275. Disponible en http://www.anmm.org.mx/GMM/2012/n3/GMM_148_2012_3_265-275.pdf Consultado Nov 12, 2015.

15. Martínez J, Caldevilla D, Perales R, Pérez F. Síndrome de Stevens-Johnson: a propósito de un caso de fiebre y erupción cutánea. *Semergen* [revista en la internet] 2012; 38:245-247. [citado Nov 24, 2015] Disponible en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1138359311003522>

16. Blanco C, Tablante C, Madrid G, González C, Madrid E, Solózano C. Síndrome de Stevens-Johnson: necrólisis epidérmica tóxica de etiología multifactorial. [revista en la internet] *Aca Bio Dig*. 2006. [Citado Nov 12, 2015]. Disponible en <http://www.bioline.org.br/pdf?va06008>

17. García I, Roujeau J, Cruces M. Necrosis Epidérmica Tóxica y síndrome de Stevens Johnson Clasificación y actualidad terapéutica



[revista en la internet] Act Derm 2000; 91:541-551. Disponible <http://sjsupport.org/pdf/SJspanish.pdf> Consultado Nov 24, 2015.

18. Figura 2. Albert Mason Stevens

https://c1.staticflickr.com/5/4082/4935423592_cb81b3ae58_b.jpg

19. Williams M, Conklin R J. Erythema multiforme: a review and contrast from Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis. Dent Clin N Am 2005; 49: 67-76

20. Laguna C, Martín B, Torrijos A, García ML, Febrer I. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: experiencia clínica y revisión de la literatura especializada [revista en la internet] Act Derm 2015; 97: 177-185 [Citado Nov 13, 2015]. Disponible en <http://www.actasdermo.org/es/sindrome-stevens-johnson-necrolisis-epidermica-toxica/articulo/13088898/>

21. Molgó M, Carreño N, Hoyos R, Andresen M, González S. Uso de inmunoglobulina humana endovenosa en pacientes con necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de sobreposición Stevens Johnson necrólisis tóxica epidérmica. Rev. Med. Chile 2009; 137: 383-389.

22. Kohanim S, Palioutra S, Saeed H, Akpek E, Amescua G, Basu S, et al. Stevens-Johnson Syndrome/ Toxic Epidermal Necrolysis – A comprehensive Review and Guide to therapy. I. Systemic Disease. [revista en la internet] The ocular surface 2016; 14: 2-19 [Citado Feb 10, 2016] Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S154201241500169X>

23. Samim F, Auluck A, Zed C, Williams M. Erythema Multiforme A review of epidemiology, pathogenesis, clinical features, and treatment. [revista en la internet] Dent Clin North Am. 2013; 57(4):583-596 [citado en Feb 10, 2016]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0011853213000529>

24. Ziemer M, Mockenhaupt M. (2011). Severe Drug-Induced Skin Reactions: Clinical Pattern, Diagnostics and Therapy, Skin Biopsy - Perspectives, Dr. Uday Khopkar (Ed.), ISBN: 978-953-307-290-6, InTech, DOI: 10.5772/22335. Available from: <http://www.intechopen.com/books/skin-biopsy-perspectives/severe-drug-induced-skin-reactions-clinical-pattern-diagnostics-and-therapy>



25. Ma K, Thanos A, Chodosh J, Shah A, Mantagos I. A Novel Technique for Amniotic membrane Transplantation in Patients with Acute Stevens-Johnson Syndrome. [revista en la internet] *The ocular surface* 2016; 14: 31-36 [Citado Feb 10, 2016]. Disponible en <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1542012415001147>
26. Al-Johani K, Fedele S, Porter S. Erythema multiforme and related disorders. [revista en la internet] *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2007; 103(5): 642-54. [Citado Feb 10, 2016]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17344075>
27. Scully C, Bagan J. Oral mucosal diseases: Erythema multiforme. [revista en la internet] *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2008; 46(2): 90-95 [Citado Feb 10, 2016]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17767983>
28. Saeed H, Mantagos I S, Chodosh J. Complications od Stevens-Johnson syndrome beyond the eye and skin. [revista en la internet] *Burns* 2016; 42(1): 20-27. [Citado Feb 10, 2016]. Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25865527>
29. Sotelo N, Hurtado JG, Rascón A. Síndrome de Stevens-Johnson. Informe de 7 Casos. *Bol. Med. Hosp. Infant. Méx.* 2005; 62:25-32.
30. BelPla S, García D, García V. Toxicodermias: etiología, patogenia y patrones clínicos (I). [revista en la internet] *La medicina Hoy*. Disponible en <http://www.jano.es/ficheros/sumarios/1/61/1399/35/1v61n1399a13018959pdf001.pdf> Consultado Dic 11, 2015.
31. Crosi A, Borges S, Estévez F. Reacciones adversas medicamentosas graves: Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. *Rev. Med. Uruguay* 2004; 20: 172-177.
32. Lim V, Do A, Berger T, Nguyen A H, Deweese J, Malone J D, et al. A decade of burn unit experience with Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: Clinical pathological diagnosis and risk factor awareness. [revista en la internet] *Burns* 2016; 16: 1-8 [Citado Feb 10, 2016] Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26847613>
33. Hong-Gam L, Saeed H, Mantagos I, Mitchell C, Goverman J, Chodosh J. Burn unit care of Stevens Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis: A survey. [revista en la internet] *Burns* 2016.



[Citado en Feb 10, 2016] Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26810444>

34. Chantaphakul H, Sanon T, Klaewsongkram J. Clinical characteristics and treatment outcome of Stevens-Johnson and toxic epidermal necrolysis. *Experimetal and therapeutic medicine* 2015; 10: 519-524.

35. Yang C, Cho Y, Chen K, Chen Y, Song H, Chu C. Long-term Sequelae of Stevens-Johnson Syndrome/ Toxic epidermal necrolysis .[revista en la internet] *Acta Derm Venereol* 2015 [Citado en Feb 10, 2016] Disponible en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26582440>

36. Pacheco L M, Sánchez M A, Sánchez L. Síndrome de Stevens-Johnson. Presentación de 1 caso. *Rev Cubana Pediatr* 2001; 73(4): 240-244.

37. Cheng F, Syu F, Lee K, Chen F, Wu C, Chen C. Correlation between drug-drug interaction-induced Stevens Johnson syndrome and related deaths in Taiwan. *Jour food and drug analysis*. 2016; 5: 1-6.

38. Figura 4. *Coxsackie virus*
https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c0/Coxsackie_B4_virus.JPG

39. Figura 5. Virión del virus de gripe
https://es.wikipedia.org/wiki/Gripe#/media/File:Influenza_virus_particle_color.jpg

40. Figura 6. Vista en microscopio electrónico viriones de Epstein-Barr.
https://es.wikipedia.org/wiki/Virus_de_EpsteinBarr#/media/File:Epstein_Barr_Virus_virions_EM_10.1371_journal.pbio.0030430.g001L.JPG

41. Wolfsthal S. *NMS Medicina interna*. 6ª. Ed. Philadelphia: Editorial Lippincott Castellano, 2009. Pp 581-582.

42. Figura 7. Foto microfotografía de un virus del herpes simple
https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/4/45/Herpes_simplex_virus_TEM_B82-0474_lores.jpg/240px-Herpes_simplex_virus_TEM_B82-0474_lores.jpg

43. Figura 8. Representación del virus del VIH
https://es.wikipedia.org/wiki/Virus_de_la_inmunodeficiencia_humana#/media/File:Human_Immunodeficiency_Virus_-_stylized_rendering.jpg



44. Figura 9. Micrografía electrónica de células de *Mycoplasma pneumoniae*

<http://www.cdc.gov/pneumonia/atypical/mycoplasma/images/mycoplasma-pneumoniae.jpg>

45. Figura 10. Estreptococo beta hemolítico del grupo A

http://1.bp.blogspot.com/ok3222gH6_4/TvdsvxVFp5I/AAAAAAAAANPE/B1ujXXCqGQY/s1600/a6597135.jpg

46. Figura 11. Cultivo de *C. diphtheriae* en Tinción de Gram

<http://www.cdc.gov/diphtheria/images/diphtheria-photo-phil-7323.jpg>

47. Figura 12. Células infectadas por *Rickettsia*

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/8/86/Rickettsia_rickettsii.jpg/250px-Rickettsia_rickettsii.jpg

48. Figura 13. *Histoplasma capsulatum* en tinción argéntica

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/4/42/Histoplasmosis_capsulatum.jpg/245px-Histoplasmosis_capsulatum.jpg

49. Figura 14. Fotomicrografía de los pulmones de un paciente con neumonía aguda coccidioidal

<http://www.sanar.org/files/sanar/coccidioidomycosis.jpg>

50. Figura 15. Clamidoporas del hongo *Microsporium audouinii*

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/8/86/Terminal_chlamydospores_of_the_fungus_Microsporium_audouinii_PHIL_3054_lores.jpg

51. Página internet Reacciones adversas medicamentosas [24 nov 2015]

<http://www.uv.es/derma/CLindex/CLtoxicodermias/CLtoxicodermias.htm>

52. Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Jamerson J, Loscalzo J et al. Harrison: principios de medicina interna. 17ª Ed. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana, 2012 Vol. II Pp. 432-440.

53. Niño de Guzmán O, Gómez I, Niño de Guzmán Peña O. Necrólisis epidérmica tóxica síndrome de Lyell – Stevens Johnson. Gac Med Bol. 2005; 28: 40-46.



54. Kaniwa N, Saito Y. The risk of cutaneous adverse reactions among patients with the HLA-A*3101 allele who are given carbamazepine, oxcarbazepine or eslicarbazepine: a perspective review. *Ther Adv Drug Saf.* 2013; 4(6): 246-253.
55. Aldama A, Gorostiaga G, Rivelli V, Mendoza G. Formas graves y mortales de las farmacodermias. A propósito de 53 casos. *Dermatología CMQ.* 2006; 4: 22-26.
56. Amstutz U, Shear N, Rieder M, Hwang S, Fung V, Nakamura H et al. Recommendations for HLA-B*1502 and HLA-A*3101 genetic testing to reduce the risk of carbamazepine induced hypersensitivity reactions. *Epilepsia*, 2014; 55(4): 496-506.
57. Yuying Sun and Yongzhi Xi (2014). Association Between HLA Gene Polymorphism and Antiepileptic Drugs-Induced Cutaneous Adverse Reactions, HLA and Associated Important Diseases, Distinguished Prof. Yongzhi Xi (Ed.), ISBN: 978-953-51-1230-3, InTech, DOI: 10.5772/57513. Available from: <http://www.intechopen.com/books/hla-and-associated-important-diseases/association-between-hla-gene-polymorphism-and-antiepileptic-drugs-induced-cutaneous-adverse-reaction> Consultado Feb 11, 2016.
58. Figura 16. Lesiones en Diana o “tiro al blanco”
http://www.rchsd.org/wpcontent/uploads/kidshealth/images/image/ial/images/5306/5306_image.gif
59. Figura 17-A. Lesiones en “diana” típicas. Neville B, Damm D, White D, Waldron C. *Color Atlas of Clinical Oral Pathology.* 1991
60. Figura 17-C. Lesiones en “diana” atípicas elevadas
http://dermatoweb2.udl.es/images/fotos/grans/eritema_polimorfo36.jpg
61. Figura 17-D. Lesiones en “diana” atípicas planas
<http://dermas.info/images/patologias/foto/eritema-multiforme.jpg>
62. Figura 19. Lesiones en mucosa vaginal
<http://1.bp.blogspot.com/-ueuuqYk3hyU/T5S1vdwtLqI/AAAAAAAAAAk/fUuy-zajHUU/s1600/dolor.jpg>



63. Figura 20-B. Descamación de la mucosa lingual
<https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/6/6c/SJS.JPG/220px-SJS.JPG>

64. Figura 20-D. Afectación de la mucosa yugal derecha
<http://dermas.info/images/patologias/foto/stevens-johnson-sindrome-5.jpg>

65. Figura 20-E. Afectación de la mucosa del paladar.
http://www.entusa.com/oral_photographs/gastroesophagoscopy/stevens-johnson-745.jpg

66. Figura 20-F. Afectación de la mucosa yugal izquierda
http://www.entusa.com/oral_photographs/gastroesophagoscopy/stevens-johnson-left-745.jpg

67. Figura 21-A. Fotofobia
<http://2015.doctorvid.com/img/cargas/queratitis-infografia.jpg>

68. Figura 21-B. Sinequias
<https://www.google.com.mx/search?q=sinequias+oculares&biw=1366&bih=623&source=lnms&tbn=isch&sa=X&ved=0ahUKEwj667bujN3KAhUS12MKHfY6B8cQAUIBigB#tbn=isch&q=fotofobia&imgdii=8DWj4EjcCYwThM%3A%3B8DWj4EjcCYwThM%3A%3BqOjxdkhWgy-T5M%3A&imgrc=8DWj4EjcCYwThM%3A>

69. Figura 21-C. Ulceras corneales
http://www.qvision.es/blogs/almudenavalero/files/2013/10/dibujo_corneo_de_la_ulcera_impresiones-r0cf4a11c017d42e394ebac97959598ac_fvbdz_8byvr_324.jpg

70. Figura 21-D. Simbléfaron
<http://www.uv.es/medicina-oral/Docencia/atlas/penfigoide/pend9.jpg>

71. Figura 21-E. Entropión
http://www.mayoclinic.org/~media/kcms/gbs/patient%20consumer/images/2013/08/26/10/23/ds01094_im04485_mcdc7_entropionthu.jpg.jpg

72. Figura 21-F. Lagofthalmos
<http://2.bp.blogspot.com/-t>



HV3PdxVCY/Um1ENDu1YEI/AAAAAAAAARg/1rWhW5kz1Eo/s1600/face1.jpg

73. Figura 21-G. Queratoconjuntivitis
<http://www.vista-laser.com/wp-content/uploads/2014/08/conjuntivitis.jpg>

74. Herrera P, Barrientos T, Fuentes R, Alva M. Anatomía integral. 1ª Ed. México Editorial Trillas 2008. Pp. 149-158

75. McConnell T, Hull K. El cuerpo humano, forma y función: fundamentos de anatomía y fisiología. 1ª Ed. Barcelona. Editorial Lippincott Williams & Wilkins, 2012. Pp139-161.

76. Richard D, Wayne A, Mitchell A. Gray anatomía para estudiantes. 3ª Ed. Amsterdam. Editorial Elsevier 2015. 24-25.

77. Figura 22. Capas de la epidermis.
<https://anatomiapractica.files.wordpress.com/2014/03/epidermis.png>

78. Página en internet
<https://www.infermeravirtual.com/files/media/file/95/Tejidos,%20membranas,%20piel%20y%20derivados.pdf?1358605323>

21/02/2016 3pm

79. Figura 23. Terminaciones nerviosas de la piel.
<http://image.slidesharecdn.com/relacinycoordinacinhumanaiilosentidosyelaparatolocomotor2012-120526035638-phpapp01/95/relacin-y-coordinacin-humana-ii-los-sentidos-y-el-aparato-locomotor-2012-12-728.jpg?cb=1363617103>

80. Figura 24. Terminaciones nerviosas intra y subdermicas.
<http://3.bp.blogspot.com/-TvvwvRSePaQ/URGekgi0Eml/AAAAAAAAALM/SglgFAUZ WE/s1600/IMAGEN+DE+SENSORES+DE+LA+PIEL2.JPG>

81. Página en internet <http://ocw.unican.es/ciencias-de-la-salud/fisiologia-general/materiales-de-clase-1/bloque-ii/Tema%2011-Bloque%20II-La%20Piel.%20Estructura%20y%20Funciones.pdf> 21/02/2016 5 pm

82. Figura 25. Anexos de la piel.
<https://mariaelenagallardo.files.wordpress.com/2012/08/foto-11.jpg>



83. Ross M, Pawlina W. Histología: texto y atlas color con biología celular y molecular. 6ª Ed. México. Editorial Medica Panamericana 2012. Pp. 120-147.

84. Figura 26. Diferentes uniones intercelulares.
http://4.bp.blogspot.com/_YznanZdOtWY/TP

85. Figura 27. Estructura molecular de la zonula occludens.
<https://classconnection.s3.amazonaws.com/913/flashcards/683913/png/pic1316602293562.png>

86. Figura 28. Estructura molecular de la zonula adherens.
https://o.quizlet.com/jajWjY3XzQ5zxQkZ9ZPUzw_m.png

87. Figura 29. Estructura molecular de la macula adherens (desmosoma). <http://image.slidesharecdn.com/2epiteliosyglandulas-130211124240-phpapp01/95/2-epitelios-y-glandulas-27-638.jpg?cb=1360587938>

88. Figura 30. Estructura de un nexo (unión de hendidura)
<http://image.slidesharecdn.com/2epiteliosyglandulas-130211124240-phpapp01/95/2-epitelios-y-glandulas-28-638.jpg?cb=1360587938>

89. Figura 31. Separación de las uniones dermo – epidérmicas.
http://scielo.isciii.es/img/revistas/asisna/v37n3/nota3_figura_1.jpg

90. Figura 32. Mecanismo de apoptosis celular.
<http://image.slidesharecdn.com/apoptosis-iesalpajes13-130415221055-phpapp02/95/apoptosis-17-638.jpg?cb=1366063906>

91. Figura 33. Mecanismo inmunológico de síndrome de Stevens Johnson.
http://www.genomasur.com/BCH/BCH_libro/imagenescap_8/lt8.JPG

92. Abbas

93. Grossman

94. Owen

95. Figura 34. Reacción de hipersensibilidad tipo IV.
<http://meetgenes.blogs.uv.es/files/2015/05/type-4-hyper.jpg>



96.- Figura 35. Reacción citotóxica en epidermis.

http://www.mdpi.com/toxins/toxins-06-00194/article_deploy/html/images/toxins-06-00194-g001-1024.png

97. Figura 36. Mecanismo de apoptosis por granulicina.

<http://www.elsevier.es/imatges/49/49v89nExtr.1/grande/49v89nExtr.1-13066671fig07.jpg>

98. Figura 37. Mecanismo de apoptosis por ligando Fas-FasL.

<http://1.bp.blogspot.com/-DG1OS9guxvc/U-xJBLFUc1I/AAAAAAAAACE/6f9IOgaAhXE/s1600/p532.png>

99. Figura 38. Reclutamiento de la proteína de dominio de muerte asociado FADD.

<http://www.scielo.org.co/img/revistas/recis/v7n1/v7n1a7f2.jpg>

100. Figura 39. Mecanismo de apoptosis por perforinas y granzima B.

http://trasplantealdia.pulsointeractivo.com/modules/capitulos/files/versiones/Ref.1135_11_120_105_es_c8_f10.jpg

101. Guía de referencia rápida: Diagnóstico y tratamiento del síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica en el adulto. Disponible en:

http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/398_GPC_Diagnostico_tratamiento_SINDROME_STEVENS_JOHNSON/GR_R_STEVENS_JOHNSON.pdf Consultado 24 Noviembre 2015.

102. Fernández J, Pedraz J. Síndrome de hipersensibilidad a fármacos [revista en la internet] Fundación Española de Reumatología. 2007; 8: 55-67. Disponible en:

http://apps.elsevier.es/watermark/ctl_servlet?f=10&pident_articulo=13102384&pident_usuario=0&pcontactid=&pident_revista=274&ty=22&accion=L&origen=zonadelectura&web=www.elsevier.es&lan=es&fichero=274v08n02a13102384pdf001.pdf Consultado Marzo 26, 2016.

103. Matos-Cruz R., Bascones-Martínez A. Pénfigo: Una revisión de la literatura. Av Odontoestomatol [revista en la Internet]. 2009 Abr [citado 2016 Mar 27] ; 25(2): 67-82. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852009000200003&lng=es.



104. Castellanos A, Guevara E. Pénfigo vulgar. Rev Mex. Derm [revista en la internet]. 2011; 55(2): 73-83. (Citado 27 Marzo 2016) Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2011/rmd112d.pdf>

105. Vera D, Karam M, Vega E. Penfigoide ampolloso. Rev Hops Gral Dr. M Gea González [revista en la internet]. 2006; 7(1): 27-32. (Citado 27 Marzo 2016) Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/h-gea/gg-2006/gg061f.pdf>