



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON SECUNDARIO A  
MEDICAMENTOS EN LA PRÁCTICA ODONTOLÓGICA

**TESINA**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**CIRUJANA DENTISTA**

**PRESENTA:**

YARELI AQUETZALI GÓMEZ ARIAS

TUTOR: C.D. LAURA HERNÁNDEZ BELMONT

*Vo. Bo.  
Laura Belmont*

MÉXICO, Cd. Mx.

2021



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



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

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

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

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

## AGRADECIMIENTOS

*Agradezco a mis amados padres; A mi **madre Rebeca**, gracias por tu cariño incondicional, por ser mi primer paciente, acompañarme en mis desvelos y creer en mi desde el primer momento. A mi **padre Miguel Ángel**, sé que desde el cielo me sigues acompañando en cada paso importante que doy. Se que estas orgulloso de verme terminar algo que me viste iniciar con mucho anhelo. Si hoy puedo llegar al final de este camino es gracias a ustedes, todo lo que me han enseñado lo atesoro.*

*A mis hermanas; **Leslie, Pamela, Lizeth** por apoyarme, alentarme y enseñarme que unidas podemos lograrlo todo y por ser mi pilar indestructible.*

*A mis sobrinos; **Miguel, Isabella, Marco**, gracias por llenar de alegría y ternura mi vida.*

*A los mejores amigos que me dio la carrera; **Omar**, por esa confidencialidad que surgió desde el primer momento. A **Itzel**, el destino nos llevó a estar de principio a fin de en este sueño como compañeras y amigas.*

*A **Isaac**, por tu comprensión y cariño. Por acompañarme en este camino, alentarme cuando ya no puedo y hacer que me aferre a lo que quiero.*

*A **Carlos**, ya no estas físicamente, pero quizá hoy estarías diciendo que soy la mejor en lo que hago. Me cobijaste en tu casa y aprendí muchas cosas de ti.*

*A mis amigos de toda la vida; **Ángel, Rowan, Alan**, en las buenas y las malas me han acompañado.*

*Al Dr. **David Córdoba** por ser parte de mi formación profesional, me ha transmitido sus conocimientos y por ser una excelente persona desde el primer momento que me conoció.*

*A mi tutora, la Dra. **Laura Hernández Belmont**, por ayudarme a realizar el final de este camino con este trabajo.*

*Y por último, agradezco a la **vida** y a **Dios** por permitirme concluir esta meta.*

*A la **Universidad Nacional Autónoma de México** y a la **Facultad de Odontología** que fue mi segunda casa y me abrió las puertas a muchas oportunidades y experiencias.*

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	5
<b>OBJETIVO</b> .....	6
<b>ANTECEDENTES</b> .....	7
<b>CAPÍTULO 1: ASPECTOS GENERALES DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA</b>	
1.1 Características de la respuesta inmunológica.....	8
1.1.1 Especificidad.....	8
1.1.2 Diversidad.....	9
1.1.3 Tolerancia.....	9
1.1.4 Memoria Inmunológica .....	9
1.1.5 Especialización de la respuesta.....	10
1.1 Respuesta inmunológica innata.....	10
1.2.1 Barreras epiteliales.....	10
1.2.2 Células que la componen.....	10
1.3.Reacciones de la respuesta inmunológica.....	13
1.3.1 Respuesta inflamatoria .....	13
1.3.2 Respuesta inmunológica innata celular .....	14
1.4 Respuesta inmunológica adaptativa.....	15
1.4.1 Respuesta inmunologica adaptativa celular.....	15
1.4.2 Inmunidad humoral.....	16
<b>CAPÍTULO 2: MECANISMOS DE DAÑO INMUNOLÓGICO</b>	
2.1 Hipersensibilidad tipo I ó inmediata.....	17
2.2 Hipersensibilidad tipo II mediada por anticuerpos.....	20
2.3 Hipersensibilidad tipo III mediada por inmunocomplejos.....	21
2.4 Hipersensibilidad tipo IV tardía o mediada por células.....	22
2.4.1 Reacciones tipo IVa.....	22
2.4.2 Reacciones tipo IVb.....	22
2.4.3 Reacciones tipo IVc.....	23

2.4.4 Reacciones tipo IVd.....	23
2.5 Hipersensibilidad cutánea tardía.....	24
<b>CAPÍTULO 3: REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS</b>	
3.1 Tipos de RAM.....	26
3.2 Fármacos relacionados a las RAM.....	26
3.3 Síndrome de Stevens-Johnson.....	29
3.3.1 Definición.....	29
3.3.2 Epidemiología.....	29
3.3.3 Etiología y patogenia.....	30
3.3.4 Características clínicas.....	32
3.3.5 Diagnóstico.....	36
3.3.5.1 Diagnóstico diferencial.....	36
3.3.6 Tratamiento.....	38
3.3.7 Caso clínico.....	38
<b>CAPÍTULO 4: ACTITUD DEL CIRUJANO DENTISTA.....</b>	<b>43</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>45</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>46</b>

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Stevens Johnson es muy poco conocido por varios profesionales de la salud, incluyendo al cirujano dentista, en este trabajo se expondrá que este puede ser el causante de inducir el síndrome de Stevens-Johnson, ya que en la práctica rutinaria se prescriben medicamentos que se han reportado ser los responsables de causar esta reacción de hipersensibilidad.

El manejo de los pacientes que llegan a padecer el Síndrome de Stevens Johnson solo pueden ser atendidos en una unidad de cuidados intensivos por la severidad del daño que causa en la piel, pero su diagnóstico precoz y la remisión oportuna por parte del cirujano dentista será crucial para un buen pronóstico de vida de su paciente.

Es muy importante que este síndrome sea conocido, estudiado y entendido por los cirujanos dentistas, asimismo, saber cuál debe ser su comportamiento en el momento en el que se llegue a presentar. No se debe asumir que por su baja incidencia del SSJ se está exentó de llegar a inducirlo.

En este trabajo de investigación se expondrá una reacción medicamentosa severa; el Síndrome de Stevens Johnson, este síndrome es muy complejo y para poder comprenderlo se revisaran algunas características de la respuesta inmunológica, incluyendo las respuestas de hipersensibilidad.

## **OBJETIVO**

Realizar una revisión bibliográfica para identificar y conocer el Síndrome de Stevens Johnson para su manejo oportuno cuando este se presente derivado de la administración de medicamentos en la práctica odontológica.

## ANTECEDENTES

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) fue descrito por primera vez en 1922 por el cirujano Albert Stevens y el pediatra Frank Johnson, se presentó en dos niños de siete y ocho años que presentaron fiebre, erupción mucocutánea, estomatitis severa, afección ocular grave y necrosis extensa .<sup>1,2</sup>

En 1950, este cuadro clínico se dividió en dos categorías: eritema multiforme menor (Von Hebra) y eritema multiforme mayor entonces, el termino Stevens-Johnson se empezó a atribuir al eritema multiforme.

En 1993 Batuji-Garin propusieron que el eritema multiforme y el síndrome de Stevens Johnson serian entidades diferentes. Siendo el Síndrome de Stevens Johnson una reacción adversa más grave relacionada a fármacos, con una alta mortalidad y con un pronóstico reservado. <sup>3</sup>

En 1948 Ruskin describió por primera vez la necrólisis epidérmica tóxica (NET), pero no acuñó un término.

Años más tarde en 1956, Alan Lyell un dermatólogo francés, describió la necrólisis epidérmica toxica en cuatro pacientes como una erupción que se acompañaba con un desprendimiento de la epidermis con aspecto escaldada que llamo NET, ya que creía que los síntomas de los pacientes eran causados por una toxina. Posteriormente, asocio el uso de medicamentos como sulfonamidas, pirazolonas y antiepilépticos a estos casos y utilizó el termino necrólisis para referirse a las características histopatológicas que presentaba la epidermis. <sup>4</sup>

Actualmente el Síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica forman parte de las reacciones adversas medicamentosas que se diferencian una de la otra por la extensión de la superficie corporal comprometida. <sup>5</sup>



# **CAPÍTULO 1: ASPECTOS GENERALES DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA**

## **1.1 CARACTERÍSTICAS DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA**

El sistema inmunológico puede separarse en dos monumentales ramas: a) respuesta inmunológica innata y b) respuesta inmunológica adaptativa. No obstante, esta separación no es tan clara en la práctica, debido a que las dos respuestas interaccionan una y otra vez para activarse y regularse. Las respuestas inmunológicas innata y adaptativa cuentan con diferentes mecanismos de respuesta celular y humoral, y se diferencian por aspectos como el tiempo de respuesta, el origen de sus receptores y la generación de memoria, entre otros <sup>6</sup>

### **1.1.1 ESPECIFICIDAD**

La especificidad puede analizarse en relación de los anticuerpos, con diferentes significados. “A veces, se utiliza para identificar simplemente que el anticuerpo tiene alta afinidad por el antígeno.” <sup>7</sup>, es decir, el anticuerpo tiene un sitio en el que un determinante antigénico o epítopo se ajusta exactamente y es muy difícil que otras formas se ajusten a la misma medida. Aún, siendo muy difícil esto puede llegar a ajustarse o adaptarse a otras formas, en especial si están vinculadas al determinante antigénico o bien, a características químicas. Otro significado de especificidad, es la capacidad que tiene un anticuerpo de diferenciar entre moléculas.

Durante una alteración orgánica el reconocimiento de diversas moléculas por medio del sistema inmunológico debe ser específico y así tener una respuesta eficaz. Como ya se mencionó anteriormente el reconocimiento se hace por varios receptores y su grado de especificidad es muy variable.

En el caso de la respuesta inmunológica innata sus receptores reconocen patrones moleculares asociados a patógenos o PAMP (Pathogen-Associated Molecular Patterns), también reconoce patrones moleculares asociados a

daño o DAMP (Damage-Associated Molecular Patterns) y se les llama receptores de reconocimiento de patrón, PRR (Pattern Recognition Receptors). Así mismo, se tienen los receptores de la respuesta inmunológica adaptativa, el receptor de linfocito T o TCR (T Cell Receptor), el receptor de linfocito B o BCR (B Cell Receptor), anticuerpos secretados por las células plasmáticas.<sup>6,7</sup>

### 1.1.2 DIVERSIDAD

La diversidad se refiere a que la respuesta inmunológica requiere gran variedad de receptores.

“En la respuesta inmunológica adaptativa, el TCR, el BCR o los anticuerpos sufren alteraciones genéticas durante su desarrollo en los *loci*, las cuales dan lugar a sus receptores.”<sup>6</sup>. A esto se le conoce como generación de diversidad, como su nombre lo indica, los procesos generan diferentes células con receptores con una sola especificidad.

### 1.1.3 TOLERANCIA

Es un proceso en el que los leucocitos tienen la capacidad de ignorar las células que conforman el organismo y así evitar una respuesta inmunológica en contra de estas células. Durante la maduración de los linfocitos T y B, ocurre una selección positiva y negativa con el fin de que clones autorreactivos no se generen. Las clones autorreactivas son controladas periféricamente para evitar que se activen las que no se eliminaron en el proceso de maduración.

### 1.1.4 MEMORIA INMUNOLÓGICA

La memoria inmunológica se genera cuando el sistema inmunológico se enfrenta por primera vez a un patógeno, es necesario que lo reconozca como extraño para dar pie a una respuesta inmunológica adaptativa de alta especificidad. Esta respuesta conlleva energía y tiempo para el sistema inmunológico por lo que genera una respuesta de reserva que se guarda en el

organismo que lo almacena y así si se genera un segundo encuentro, se genera una respuesta inmunológica adaptativa más fácil y eficaz.

### 1.1.5 ESPECIALIZACIÓN DE LA RESPUESTA

Tanto la respuesta inmunológica innata y adaptativa tienen la capacidad de generar una respuesta especializada, es decir, cuando prolifera un agente infeccioso, ya sea intracelular o extracelular, estas pueden eliminar cualquiera de ambos patógenos.<sup>6</sup>

## 1.2 RESPUESTA INMUNOLÓGICA INNATA

El sistema inmune innato es el encargado de la primera línea de defensa del huésped ante agentes infecciosos. Está conformado por mecanismos que liberan citocinas y quimiocinas que se activan de una manera rápida y favorecen a la eliminación de agentes patógenos.<sup>6,8,9</sup>

### 1.2.1 BARRERAS EPITELIALES

La piel y mucosas forman un tipo de barrera física que impiden el paso de patógenos. La principal entrada de patógenos suele ser por tres vías: la piel, aparato digestivo y aparato respiratorio, ya que estas separan el organismo del mundo exterior, estas entradas están recubiertas por epitelio que produce péptidos antimicrobianos, entre ellos se encuentran las defensinas, catelicidinas, lectinas de tipo C, ribonucleasas, proteínas S100, que matan o inactivan a diversos microorganismos.<sup>6,8</sup>

### 1.2.2 CÉLULAS QUE LA COMPONENTE

Diversas células están involucradas en la respuesta inmunológica innata como lo son: Los neutrófilos que componen del 50 – 70% de leucocitos circundantes en la sangre, tienen una vida media corta, son la primera barrera de defensa contra infecciones en especial con bacterianas y micóticas, son las células que

están presentes mayormente en la inflamación aguda y ayudan a la lisis y fagocitosis de estas. También pueden formar trampas extracelulares. <sup>6,8,9</sup>

Las células dendríticas fagocitan y cumplen como células presentadoras de antígeno (APC) ya que migran hacia los ganglios linfáticos donde se encuentran los linfocitos T e interactúan para así formar un puente para el inicio de la respuesta inmunológica adaptativa. <sup>6,8,10</sup>

Los macrófagos tienen varias funciones en las que se encuentran regular el proceso de inflamación ya que produce citocinas que ayudan a iniciar este proceso. También son primordiales en el desarrollo y la homeostasis.

Los monocitos por su parte ayudan a los procesos de infección, ya que se encuentran en el sistema circulatorio y tiene un acceso fácil a los tejidos y órganos y van al sitio de inflamación fácilmente. <sup>6,8</sup>

Los eosinófilos están presentes en diversas partes del organismo como, en la sangre, piel, médula ósea, timo y mucosas. Ayuda a fagocitar a microorganismos demasiado grandes, participan contra patógenos en la respuesta inmunológica innata, también participa en la presentación de antígenos a los linfocitos T. asimismo, controlan mecanismos relacionados con algunas reacciones de hipersensibilidad, como el asma, ya que producen mucina. <sup>10</sup>

Los mastocitos y basófilos comparten características, como su morfología, ambos participan en el inicio de la respuesta inflamatoria aguda. Los mastocitos provienen de la médula ósea en forma inmadura, terminan su maduración en los tejidos y permanecen en el tejido conectivo que rodea los vasos sanguíneos. Por su parte, los basófilos se encuentran en la sangre en su forma madura, después de su activación van hacia los ganglios linfáticos

donde generan interleucina, su función en la respuesta inmunológica no ha sido estudiada a profundidad por lo cual no está del todo clara.<sup>6,10</sup>

Las células NK (Natural Killer) pertenecen a la línea de linfocitos, reconocen células transformadas o infectadas por virus y tiene una actividad citotóxica en contra de ellas, mediante dos tipos de receptores inhibidores de la actividad citotóxica, por un lado, los receptores de la familia KIR (killer cell immunoglobulina-like receptors) o receptores asesinos parecidos a inmunoglobulina, que reconocen a moléculas del HLA (Human Leukocyte Antigen) o antígeno leucocitario humano, y por otro lado, los receptores que consisten en una proteína llamada CD94 y en una subunidad lectina conocida como NKG2A que reconoce moléculas HLA-E.

La eliminación de células infectadas se lleva a cabo mediante la liberación de perforinas y granzimas que producen la apoptosis de las células blanco.

También, las NK producen quimiocinas y citocinas como el interferón alfa (IFN- $\gamma$ ).

También, se han descrito células parecidas a la NK, estas son las células linfoides innatas o ILC (Innate Lymphoid Cells), se cree que ambas se relacionan durante su desarrollo.

Los linfocitos T $\gamma\delta$  están presentes tanto en la respuesta inmunológica innata y adaptativa, reconocen antígenos no peptídicos como moléculas no clásicas del complejo principal de histocompatibilidad clase I (MHC-I Major Histocompatibility Complex Class I).<sup>6,8,10</sup>

Sistema de complemento, es un grupo de proteínas que se encuentran inactivas en el plasma. Para que se active la cascada de complemento, puede ser por tres vías: la vía clásica, la vía alterna y la vía de las lectinas.

La vía clásica, se activa después de que un anticuerpo se une a un antígeno, por lo que es un componente de la inmunidad humoral. La vía alterna, es un componente de la inmunidad innata y se activa en la superficie del

microorganismo y no pueden ser controladas. La vía de la lectina, la lectina activa proteínas de la vía clásica, pero ya que inicia un microorganismo sin anticuerpos, es un componente de la inmunidad innata.

Dentro de las principales funciones del sistema de complemento se encuentra la lisis osmótica del macroorganismo mediante el MAC (complejo de ataque de la membrana) formado del C5 a C9, al estar presente C3b y C4b sobre la superficie de las células, es más fácil la fagocitosis del patógeno, los C3a, C4a a C5a aumenta la permeabilidad capilar y así facilitar la llegada de células y potencializando la inflamación, los C3d y C4d evitan el depósito de complejos inmunes en los tejidos, se unen a los linfocitos B y los potencializa para que actúen como receptores. <sup>8,9</sup>

### 1.3 REACCIONES DE LA RESPUESTA INMUNOLÓGICA INNATA

Las principales reacciones de la respuesta inmunológica innata que sirven para eliminar los microorganismos son la respuesta inflamatoria aguda y los mecanismos de defensa antivíricos.

#### 1.3.1 RESPUESTA INFLAMATORIA

Después de la ruptura de la barrera física donde existe la invasión de un microorganismo o un daño tisular. Se genera DAMP y PAMP por células dañadas, los leucocitos se activan al reconocer DAMP y PAMP, se producen citocinas, TNF y IL-1, después de que los macrófagos y otras células reconocen los microorganismos invasores, estas citocinas estimulan la activación del epitelio vascular e induce la activación de moléculas de adhesión, llamadas selectinas-P y selectinas-E. La selectina-P en conjunto con la vasodilatación reducen la velocidad del flujo sanguíneo, produce el fenómeno de Rolling que se genera cuando la P-selectina interactúa con las integrinas que se encuentran en los leucocitos y produce una adhesión rápida. Por su parte la E-selectina es expresada por el endotelio vascular, se genera horas después del inicio de la inflamación, y favorece a que el fenómeno de

Rolling sea más lento. Para que el fenómeno de Rolling tenga un alto total, el endotelio vascular interactúa con las integrinas que son expresión de los leucocitos, estos realizan una trans migración al interior del vaso sanguíneo hacia el tejido. <sup>6,10</sup>

### 1.3.2 RESPUESTA INMUNOLÓGICA INNATA CELULAR

Para la detección entre lo propio y no lo propio los receptores de los leucocitos tienen la capacidad de reconocer moléculas genéricas entre diferentes microorganismos, estos receptores son los denominados PRR, entre ellos se encuentran:

- Los receptores tipo toll/ TLR (Toll Like Receptor): Los TLR-1,2,4,5,6 y 10 se encuentran en la superficie de la célula, reconocen a diferentes DAMP y a los PAMP que provienen de bacterias, hongos y parásitos. Los TLR-3,7,8 y 9 se encuentran dentro de la célula, reconocen ácidos nucleicos y virus.
- Los RLR/ receptores tipo RIG-1: reconocen ácidos nucleicos.
- Receptores tipo NOD/NLR/ NOD Like Receptors: están en el interior de la célula, reconocen DAMP y partículas virales.
- Los receptores de lectina tipo C/CLR/ C-Type Lectin Receptors, se unen a carbohidratos.

Tras la activación de DAMP y PAMP, con ayuda de las células de la respuesta inmunológica, permiten eliminar el patógeno o en su defecto esperar a que la respuesta inmunológica adaptativa inicie, tras secretar citocinas, éstas tienen acción directa sobre el patógeno.

Otro mecanismo celular, son las trampas extracelulares (NET, Neutrophil-Extracellular Trap) que es utilizado como un último recurso de la respuesta celular de defensa, ya que induce a la muerte celular y es realizado por los neutrófilos.

Como ya se mencionó antes los leucocitos cumplen diferentes funciones dentro de la respuesta inmunológica innata, y una función muy importante es

que realiza la fagocitosis de los microorganismos, esto ayuda a la activación de la respuesta inmunológica adaptativa, mediante la presentación de antígenos.<sup>6</sup>

#### 1.4 RESPUESTA INMUNOLÓGICA ADAPTATIVA

La respuesta inmunológica adaptativa se activa cuando ciertos agentes agresores, que pueden ser internos (célula tumoral o célula propia del individuo) o externos (patógeno, microbiano o alérgeno), son reconocidos por receptores y anticuerpos altamente específicos. Debido a que este tipo de respuesta posee memoria, el sistema inmunológico “recuerda” la reexposición a un mismo microorganismo

Las células principales de la respuesta inmunológica adaptativa celular son los linfocitos T y B, mientras que los anticuerpos están presentes en la respuesta inmunológica adaptativa humoral.

La variedad de los linfocitos es gracias a que existen tres familias de receptores que son: las moléculas de histocompatibilidad (HLA), los receptores de linfocitos T (TCR) y los receptores de linfocitos B (BCR).<sup>6,9,11</sup>

##### 1.4.1 RESPUESTA INMUNOLÓGICA ADAPTATIVA CELULAR

La respuesta celular esta medida por los linfocitos T, hay dos subpoblaciones de linfocitos T: los CD8+ que eliminan células infectadas y tumorales, reconocen los antígenos presentados en HLA-I, por otro lado, están los CD4+ cuya principal función es la secreción de citoquinas.<sup>9,11</sup>

En el grupo de los linfocitos CD4+ (helper), se han descrito dos grupos: TH1 Y TH2, que se diferencian a TH1, esta diferenciación se induce gracias a bacterias intracelulares, virus y antígenos proteicos. Los linfocitos TH1 secretan  $INF\gamma$ , factor de necrosis tumoral e IL2. El  $INF\gamma$  estimula a los linfocitos B para que secreten IgG que hace más eficaz la fagocitosis.

La respuesta TH2 es inducida por IL4 e IL13 induce el cambio del linfocito B hacia inmunoglobulina IgE, que es responsable en el desarrollo de



enfermedades alérgicas. También secreta IL5, que induce a la maduración y con ello la llegada de eosinófilos.

No todos los linfocitos T se activan por lo que circulan a través de los ganglios linfáticos, cuando estos encuentran a su antígeno lo reconoce a través de un receptor TCR, logrando así su activación, y se diferencia a linfocitos T efectores y de memoria, estos migran hacia los sitios de infección.<sup>9,11,12</sup>

#### 1.4.2 INMUNIDAD HUMORAL

La inmunidad humoral es el principal mecanismo de defensa frente a infecciones bacterianas. Esta medida por inmunoglobulinas que son secretadas por los linfocitos B. Las inmunoglobulinas poseen dos regiones, la región constante Fc, que determina su clase G, A, M, D y E y la región variable Fab que es la unión del antígeno. Que reconoce y neutraliza a los microorganismos.

Las uniones del linfocito B con su antígeno específico se lleva a cabo gracias a su receptor IgM e IgD que induce a la activación del linfocito B.

Esto da lugar a la traducción de IgM a IgE o IgA y a que el linfocito B presente antígeno a su linfocito T helper específico, con la presencia de moléculas co-estimuladoras y citoquinas inducen un cambio de clase en el linfocito B, que dependerá del tipo de citoquina secretada.<sup>9</sup>

## CAPÍTULO 2: MECANISMOS DE DAÑO INMUNOLÓGICO

La hipersensibilidad se refiere a una reacción exagerada de la respuesta inmune que ocurre después del contacto con partículas o estímulos extraños, que generan un daño tisular. Esto es resultado de las interacciones específicas entre antígenos (AG) y anticuerpos (Ac).

Las reacciones alérgicas están clasificadas como un subtipo de la hipersensibilidad que son mediadas por IgE.

En 1963 Gell y Coombs clasificaron la Respuesta de daño inmunológico en 4 tipos:

- Hipersensibilidad tipo I o inmediata
- Hipersensibilidad tipo II o mediada por anticuerpos
- Hipersensibilidad tipo III o mediada por inmunocomplejos
- Hipersensibilidad tipo IV tardía, o mediada por células. <sup>13-15</sup>

### 2.1 HIPERSENSIBILIDAD TIPO I O INMEDIATA

Tiene una latencia de 15 a 30 minutos. Es una reacción que tiene un mecanismo de acción por parte de las IgE. Se genera la liberación masiva de mediadores vasoactivos e inflamatorios como la histamina y la triptasa que inducen la producción de prostaglandinas y leucotrienos, que provienen de leucocitos y basófilos. <sup>13,14,16</sup>

La función biológica de esta hipersensibilidad es la defensa antes parásitos y helmintos, es responsable en parte de las reacciones alérgicas.

La hipersensibilidad tipo I puede dividirse en dos fases: fase de sensibilización y fase efectora (temprana y tardía).<sup>6</sup>

La fase de sensibilización, un alérgeno que es una proteína, induce la formación de anticuerpos específicos para IgE, la cual se unirá los receptores superficiales de los mastocitos, cuando alcance un nivel crítico, en una siguiente exposición al alérgeno se entrecruzarán los receptores de IgE, que

causara su desgranulación. Lo signos y síntomas característicos de la alergia, son causados por la liberación de sustancias durante este proceso.

La IgE expresada en la superficie de los linfocitos B, son células de memoria que son capaces de reconocer el alérgeno vía BCR, la activación de los linfocitos B de memoria y su rápida proliferación, en conjunto con la síntesis de IgE específica para el alérgeno, contribuye al daño inflamatorio mediado por IgE.

Fase efectora temprana: cuando existe una la reexposición con el mismo antígeno, la síntesis de IgE se realiza con mayor rapidez y puede reaccionar de una forma inmediata con el antígeno y activar las células. Entre sus mediadores se encuentra la histamina, activa las terminaciones nerviosas para producir una inflamación local. También, se encuentra la heparina, que es liberada por los mastocitos, que activa el factor XII de la coagulación. Por otra parte, se encuentra la betatripsina, que activa la vía de complemento y de coagulación. Por último, se encuentran los leucotrienos. Todos estos mediadores presentan características clínicas como lo son: eritema, edema y prurito cutáneos, estornudos, rinorrea, tos, broncoespasmos, secreción mucosa en el tracto respiratorio inferior, diarrea, náuseas, vómitos, hipotensión, entre otros.

Por su parte la Fase efectora tardía, se desarrolla de 6 a 24 horas después, después de la exposición con el alérgeno, participan mediadores de novo como los leucotrienos y citoquinas liberadas horas después de la activación de los eosinófilos y mastocitos, esto puede producir el incremento de la intensidad de los síntomas clínicos. Cuando es continua la exposición al alérgeno la respuesta inflamatoria se vuelve crónica, con predominio de eosinófilos, daño a los tejidos y reparación a tejido fibroso. <sup>6,13</sup>

- Características clínicas:

La hipersensibilidad inmediata tiene diferentes características clínicas. Algunas manifestaciones leves como:

La marcha atópica que describe la progresión de los desórdenes atópicos desde la dermatitis atópica (DA), alergia a alimentos (AA), rinitis alérgica (RA) y el asma en niños. La dermatitis atópica y la alergia alimentaria suelen ser transitorias en los niños, mejorando en la adolescencia. En la DA se presente un aumento sérico de la IgE. Dentro de sus manifestaciones clínicas se encuentran, lesiones eccematosas, recidivantes o crónicas, pruriginosas, con distribución típica según la edad, xerosis, prurito crónico. Mientras, que la AA se refiere a una respuesta inmunológica a alimento, producida por la combinación de sensibilización antígeno específico, de una reacción IgE, mixta o celular. <sup>17,18</sup>

La RA y asma son las entidades alérgicas más frecuentes. La RA es la inflamación de la mucosa nasal, sus síntomas tienen una duración de más de una hora durante dos o más días consecutivos, estos síntomas son, la rinorrea anterior o posterior, estornudos, obstrucción, prurito nasal y síntomas oculares. Asimismo, el asma es una respuesta inflamatoria crónica de las vías aéreas, dentro de sus síntomas, están episodios recurrentes de sibilancias, disnea, opresión torácica y tos en la noche o en la mañana. <sup>19</sup>

Por último, se encuentra la manifestación más grave y de comienzo agudo, afecta a más de dos órganos. Esta puede ser inducida por la ingesta de medicamentos, contacto a látex o bien puede ser de origen idiopático. La anafilaxia origina una rápida liberación de histamina, factor activador de plaquetas entre otros mediadores que actúa sobre los órganos diana, de esto dependerá el cuadro de manifestaciones clínicas, entre las que se encuentran aparición súbita de picor en ojos y nariz, prurito generalizado, taquicardia, sibilancias leves, vómitos, entre otros. <sup>20</sup>

## 2.1 HIPERSENSIBILIDAD TIPO II: MEDIADA POR ANTICUERPOS

Este tipo de reacción está mediada por inmunoglobulinas de tipo G y de tipo M (IgG o IgM) que reconocen antígenos presentes en la superficie celular o en tejidos. Los antígenos causan diferentes mecanismos de acción mediada por anticuerpos.

En primer lugar, en las superficies celulares en las que se encuentran antígenos se unen las inmunoglobulinas, donde se puede llevar a cabo la opsonización. Las inmunoglobulinas también pueden activar el sistema de complemento, que opsoniza las células, removiéndolas de la circulación principalmente y menos frecuentemente la lisis intravascular por activación del complemento. Esto desencadena el daño.

Asimismo, el segundo mecanismo, se lleva a cabo mediante la atracción de neutrófilos y macrófagos con los anticuerpos depositados en los tejidos unidos mediante Fc de las IgG y del complemento lo cual activa los neutrófilos y macrófagos, lo cual lleva a su degranulación, que ocasionan lesiones en el tejido. <sup>14,16</sup>

Las inmunoglobulinas unidas a sus células blanco, activan el complemento por la vía clásica, en parte se producen C3b y C4b que son opsonizantes; C3a y C5a que son fragmentos pro-inflamatorios, ayudan a regular la inflamación e incrementan la permeabilidad capilar, liberando histamina en basófilos y mastocitos. El C3 modula citoquinas pro inflamatorias y el C5 es un quimioattractante de macrófagos y polimorfonucleares. Por último, se encuentra el mecanismo consiste en las reacciones de hipersensibilidad antirreceptor, en el cual los anticuerpos son dirigidos contra los receptores de la superficie celular. <sup>16</sup>

## 2.3 HIPERSENSIBILIDAD TIPO III MEDIADA POR INMUNOCOMPLEJOS

En este tipo de hipersensibilidad, las inmunoglobulinas producen inmunocomplejos junto con el antígeno. los cuales son un complejo multimolecular que se forman cuando hay unión de un anticuerpo (Ac) con un antígeno (Ag) específico. Este mecanismo se encuentra en la circulación .

El Ag debe ser abundante o bien, presentarse de forma soluble y los inmunocomplejos que se generan son eliminados a través de las células fagocíticas.<sup>6,13,16</sup>

En la respuesta inmune en general se forman inmunocomplejos, pero estos son retirados rápidamente de la circulación, se genera un daño, cuando hay una excesiva formación de estos inmunocomplejos, que sobrepasan la capacidad de eliminación. El tamaño de estos inmunocomplejos es otro elemento importante para la patogenicidad ya que, si estos son más grandes pueden ser fagocitados y si son de menor tamaño se depositan, dentro del complejo están presentes los antígenos catiónicos que se unen a las membranas basales glomerulares y vasos sanguíneos. También, el flujo sanguíneo es importante ya que los inmunocomplejos se depositan de preferencia en sitios donde existe un ultrafiltrado como por ejemplo en los glomérulos.

Los inmunocomplejos se eliminan normalmente en el sistema reticulo-endotelial, donde los macrófagos los captan y reconocen la porción Fc de las inmunoglobulinas. Los inmunocomplejos se depositan en el endotelio, específicamente activan la cascada de coagulación y el complemento, provocando la migración leucocitaria ; produce C5a que libera aminas vasoactivas, que llevara a la activación endotelial y aumenta la permeabilidad capilar, y así favorece a un depósito mayor de inmunocomplejos; estas células liberan enzimas y citoquinas dañan los vasos sanguíneos

(presentandose vasculitis, artritis, nefritis o serositis). La enfermedad será generalizada si los inmunocomplejos se depositan en muchos tejidos diferentes, o localizada si solo se depositan en un sitio determinado.<sup>13,16</sup>

## 2.4 HIPERSENSIBILIDAD TIPO IV TARDÍA O MEDIADA POR CÉLULAS

Ete tipo de hipersensibilidad, se caracteriza por generar daño tisular por parte de los linfocitos T y macrófagos, por esto también es llamada hipersensibilidad mediada por por células o DHT (Delayed Type Hipersensitivity). Tradicionalmente es descrita por las reacciones leucocitarias que lleva a la activación de macrófagos y la formación de granulomas, pero Picher amplió esta descripción y la clasificó en cuatro subtipos de reacciones: tipo IVa, IVb, IVc e IVd, esto de acuerdo a las características clínico patológicas de las reacciones adversas a fármacos.<sup>6,13,16</sup>

### 2.4.1 REACCIONES TIPO IVa

Estas reacciones son mediadas por linfocitos Th1 CD4 y macrófagos que secretan citoquinas principalmente  $INF\gamma$ . Los macrófagos liberan enzimas lisosomales, especies reactivas de oxígeno, óxido nítrico y más citoquinas como el  $TNF\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-12, IL-17 e IL-18, lo que produce daño en el tejido, atrae a neutrófilos y monocitos. El  $INF\gamma$  estimula a los linfocitos CD8 en reacciones citotóxicas. Es frecuente la combinación de IVa con IVc, como en la dermatitis de contacto.

### 2.4.2 RECCIONES TIPO IVb

Se presentan por la sensibilización y presentación de antígenos, mediadas de linfocitos TH2. Por medio de citocinas elevadas como la IL-5, induce a una infiltración eosinofílica en los tejidos, y se producen anticuerpos IgE e IgG. Con frecuencia esta reacción se produce en respuesta a ciertos medicamentos y parásitos como algunos tipos de exantemas maculopapulares eosinofílico, en

el asma y rinitis alérgica en los que existe la hipersensibilidad tipo I; esta reacción IVb corresponde a la fase tardía de hipersensibilidad tipo I. <sup>6,13</sup>

Los eosinófilos, son granulocitos que maduran en la médula ósea con ayuda de citoquinas. Se localizan en la mucosa respiratoria, digestiva y urinaria, donde se pueden activar y localizar las reacciones alérgicas (hipersensibilidad tipo I). Tiene dos tipos de gránulos, los específicos que tiene grandes cantidades de proteínas catiónicas, que son capaces de estimular la síntesis de citoquinas pro-fibróticas. Por su parte los gránulos primarios contienen cristales de Charcot-Leyden, no se sabe que estímulos los activan a estos granulocitos. Asimismo, tiene cuerpos lipídicos intracitoplasmáticos.

Así es que el eosinófilo y sus mediadores participan en el daño epitelial, engrosamiento de la membrana basal e hipertrofia muscular lisa. <sup>13</sup>

#### 2.4.3 REACCIONES TIPO IVc

La hipersensibilidad IVc, es propia de los linfocitos Tc CD4 y CD8, estos son los efectores, migran y actúan sobre los queratinocito o hepatocitos mismos que sufren lisis, ya que los CD4 y los CD8 tienen acciones citotóxicas, mediada por perforinas y granzimas, y por contacto de moléculas Fas y FasL. Este tipo de reacción es producida por medicamentos en enfermedades como el síndrome de Stevens-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica.

#### 2.4.4 REACCIONES TIPO IVd

Este subtipo de hipersensibilidad es mediada por linfocitos Th CD4, Tc CD8, IL-8, factor estimulante de colonia de granulocitos, macrófagos y neutrófilos, que induce a la inflamación en enfermedades como la pustulosis exantemática aguda y la enfermedad de Behcet en la que los linfocitos producen CXCL8, recluta a los neutrófilos y Gm-CSF que evita su apoptosis. <sup>6,13</sup>



Tipo de reacción tipo IV	Células mediadoras	Citocinas/moléculas secretadas	Efectos producidos	Ejemplos
Tipo IVa	Linfocitos Th1 y macrófagos principalmente	IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ , IL1, IL2, IL12, IL17, IL8	-Intensa activación de macrófagos -Activación de linfocitos TCD8	- Respuesta a tuberculina - Sarcoidosis - Tuberculosis
Tipo IVb	Linfocitos Th2 y eosinófilos	IL5	-Producción de IgE e IgG -Atracción y estimulación de mastocitos y eosinófilos	- Reacciones alérgicas a medicamentos - Reacción a ciertos parásitos - Asma alérgico
Tipo IVc	Linfocitos T CD4 y CD8	Perforinas y Granzimas	-Destrucción celular por granzimas y perforinas -Apoptosis mediada por Fas	- Reacciones alérgicas producidas por medicamentos - Síndrome de Stevens Johnson y NET
Tipo IVd	Linfocitos Th CD4; Tc CD8 y neutrófilos	IL8 Factor estimulante de colonias granulocítico-macrofágico	-Inflamación rica en neutrófilos	- Exantema pustular agudo - Enfermedad de Behcet

Cuadro 1. Subtipos de la hipersensibilidad tipo IV.<sup>6</sup>

## 2.5 HIPERSENSIBILIDAD TARDÍA CUTÁNEA

Ante una estimulación muy intensa de la activación tanto de las células de la inmunidad innata como de los macrófagos que a su vez activan a los linfocitos T de la inmunidad adaptativa se genera un daño tisular o hipersensibilidad. La hipersensibilidad tardía se lleva a cabo en tres fases: la sensibilización, la desencadenante y la de resolución.

- Fase de sensibilización o inducción:

Tiene una duración de una a dos semanas sin que haya manifestaciones clínicas.

Ocurre cuando el huésped tiene un primer contacto en la piel con un hapteno de gran intensidad y se produce la migración de linfocitos T de los ganglios linfáticos hacia la piel. La sensibilización se produce por los haptenos, ya que

estos tienen propiedades que estimulan la inflamación, lo que activa la respuesta inmunológica innata de la piel y a las células dendríticas. La unión de los haptenos con proteínas propias hace que estas últimas se modifiquen para crear epítopos antigénicos; las células dendríticas por medio de MHC I y II fagocitan a las proteínas modificadas. Las células dendríticas con antígenos presentes en los linfonodos regionales presentan a los haptenos antigenizados a los linfocitos Th CD4 y Tc CD8, los activa y son migran hacia la piel por medio de la circulación sanguínea. <sup>6</sup>

- Fase desencadenante:

Se produce de 24 a 72 horas, después de que el huésped sensibilizado se pone en contacto de nuevo con el mismo hapteno, que produce una respuesta inflamatoria y lesiones cutáneas. Esto se realiza por la difusión del hapteno por medio de la epidermis y presentados por MHC I y II por las células dendríticas a los linfocitos Th CD4 y Tc CD8 lo que induce su activación en la dermis y epidermis. <sup>21</sup>

- Fase de resolución:

En esta fase se elimina el hapteno y el proceso de inflamación disminuye progresivamente.

Se lleva a cabo por el reclutamiento de linfocitos Tr que producen grandes cantidades de IL10. También, los queratinocitos y las células cebadas producen IL10, que inhiben al  $INF\gamma$ ,  $INF\alpha$ ,  $IL1\beta$  y IL6. Los linfocitos T son activados por el  $INF\gamma$  por medio de la expresión de MHC II. Con la ausencia de moléculas coestimuladoras y el exceso de  $INF\gamma$  se induce la muerte de los linfocitos T activados, asimismo, suprime la expresión de las selectinas E y P, con lo que se disminuye la migración de células inflamatorias <sup>6,21</sup>

## CAPÍTULO 3: REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a las reacciones adversas medicamentosas (RAM) como “aquella respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada, que ocurre a dosis normalmente utilizadas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de funciones fisiológicas.” <sup>22,23</sup>

### 3.1 TIPOS DE RAM

Rawlins y Thompson clasificaron a las RAM principalmente en dos tipos: A y B. <sup>22,24</sup>

- Las tipo A, corresponden a las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes que pueden ser predecibles debido a que se relacionan con los efectos, mecanismo y acción farmacológica del medicamento administrado.
- Las tipo B, son reacciones que no pueden ser predecibles y que aparecen con menor frecuencia, pero con una alta mortalidad. Estas no se relacionan con el mecanismo de acción del fármaco, pueden estar relacionadas ya sea por una hipersensibilidad (hipersensibilidad tipo IV) o por reacciones idiosincráticas, es decir, que puede estar relacionada por la predisposición genética individual. <sup>1,22,25</sup>

Las RAM afectan entre el 10% y el 20% de los pacientes que se encuentran hospitalizados y de entre el 7% y el 10% de los pacientes ambulatorios. <sup>22,24</sup>

En México se estima que afecta al 2.9% pacientes dentro de las consultas dermatológicas y el 2.9 en pacientes hospitalizados. <sup>23</sup>

### 3.2 FÁRMACOS RELACIONADOS A LAS RAM

Dentro de los fármacos implicados con mayor frecuencia en las reacciones adversas medicamentosas son los antibióticos betalactámicos. Seguidos de

los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), en la práctica odontológica también se consideran los anestésicos.<sup>26</sup>

- Anestésicos locales:

Los anestésicos locales son los fármacos más utilizados en la práctica odontológica. El odontólogo debe ser responsable en la administración de la dosis y la concentración adecuada en cada paciente.

La incidencia de que se presente en una paciente alergia a algún tipo de anestesia es baja, pero ya que su uso es muy amplio en la práctica odontológica y las alternativas en estos casos son escasas. Dentro de las RAM más frecuentes están: las reacciones cutáneas como la necrosis tisular que se da por la alteración del tejido por la irritación que la solución genera, la administración en grandes volúmenes o la vasoconstricción que genera. Otra de las RAM que puede generar es el compromiso respiratorio.

Por lo general estas reacciones son causadas por anestésicos de tipo ester. Los tipos amida pueden ser menos dañinos, las reacciones de hipersensibilidad a este anestésico se puede deber los conservadores como el metabisulfito de sodio.<sup>27,28,29</sup>

- Antibióticos betalactámicos:

Los antibióticos betalactámicos son los que con mayor frecuencia desencadenan una reacción alérgica, debido a que son los fármacos que más se consumen. Se caracterizan por conformarse de un anillo betalactámico que se constituye de un anillo común de 4 carbonos (anillo tiazolina), unido a una cadena lateral, esta es la que marca las diferencias dentro de cada grupo. Fármacos como las cefalosporinas presentan una segunda cadena lateral unida al anillo no betalactámico. Las moléculas de las penicilinas, se unen a los grupos amino de las proteínas transportadoras que forman en antígeno mayor becilpeniciloil-polilisina (PPL) que se utiliza para realizar las pruebas cutáneas. El anillo tiazolina o su cadena lateral de las amoxicilinas puede ser

específico para las IgE. Por su parte las cefalosporinas tienen una respuesta selectiva, es decir que solo un tipo de cefalosporina puede ser la causante de la reacción alérgica, pero también la reacción puede ser inducida por varias cefalosporinas además de la que indujo la reacción, esto se debe a la similitud de sus cadenas laterales. <sup>26,29</sup>

En odontología las penicilinas y las cefalosporinas son los dos antimicrobianos más utilizados para los procesos infecciosos agudos o crónicos en la cavidad oral, en profilaxis en pacientes con riesgo a desarrollar endocarditis bacteriana y en pacientes con compromiso del sistema inmunológico. En su mayoría los antimicrobianos son bien tolerados, dentro de sus reacciones adversas más comunes son infecciones oportunistas por hongos y las gastrointestinales, como las náuseas, diarrea y colitis. A parte de causar alergia a ellos. <sup>28,30</sup>

#### - AINE:

Los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son el segundo grupo de medicamentos que causan frecuentemente reacciones alérgicas. Son un grupo heterogéneo de fármacos que pertenecen a diferentes grupos químicos. Su mecanismo de acción es mediante la disminución de prostaglandinas a partir de la inhibición de la ciclooxigenasa por parte del ácido araquidónico, esta inhibición puede ser independiente o en conjunto con las ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2). Existen dos mecanismos que se asocian a las reacciones adversas que resultan de estos fármacos. Uno de los mecanismos es mediado por IgE o por linfocitos T, es una respuesta específica a un fármaco, por lo tanto, también a fármacos que se relacionan estructuralmente, resultando así un mecanismo de sensibilización inmunológica a los AINE. El mecanismo más frecuente se relaciona a la intolerancia cruzada, que a diferencia del primer mecanismo es generada por más de un AINE que inhiben la COX-1. <sup>25,26,31</sup>

En la práctica odontológica los AINES son de los fármacos más recetados en ayuda al dolor orofacial. Los AINES que más se utilizan son: ibuprofeno,

ketoprofeno, naproxeno sódico, piroxicam, meloxicam, nimesulida, celecoxib y rofecoxib. Las reacciones de hipersensibilidad a AINES se pueden presentar en varias formas, como en la forma aguda en la que se presentan síntomas como rinorrea, vasodilatación facial, asma bronquial (que se conecta con antecedentes asma, rinitis y otras); también, se puede presentar angioedema y choque anafiláctico que pueden ser causadas por cualquier AINE.

Entre otras RAM pueden presentarse reacciones dérmicas leves como prurito y otras erupciones cutáneas no específicas que pueden llegar a ser muy graves, como; el eritema multiforme hasta llegar a un Síndrome de Stevens-Johnson y/o NET (necrólisis epidérmica tóxica) que se ha asociado a la administración de (piroxicam, diclofenaco y paracetamol).<sup>27</sup>

### 3.3 SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON

#### 3.3.1 DEFINICIÓN

El síndrome de Stevens-Johnson es una enfermedad ampollosa severa que frecuentemente es causada por medicamentos, se caracteriza por un cuadro febril, el desprendimiento epidérmico y la erosión de la mucosa que compromete menos del 10% de la superficie corporal.

Superposición síndrome de Stevens Johnson/necrólisis epidérmica tóxica: se denomina de esta forma al compromiso de la superficie corporal mayor del 10% pero inferior al 30%.

La necrólisis epidérmica tóxica forma un espectro de hipersensibilidad hacia los medicamentos junto con el SSJ, siendo este el extremo menos grave del espectro. La NET compromete más del 30% de la superficie corporal

Es considerado una reacción de hipersensibilidad retardada o de tipo IV.<sup>1</sup>

#### 3.3.2. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia del SSJ/NET se estima que es de uno o dos casos por millón de personas al año. En México son el 5.35% de los casos en dermatología de segundo nivel y el 0.05% en un tercer nivel.<sup>2,23</sup>

Ambas entidades pueden presentarse en cualquier edad, en varios estudios se estima que la edad de mayor prevalencia varía de los 27 y 47 años.

La mortalidad en el SSJ es del 5% y en la NET del 30-50%.

Suele presentarse en ambos géneros, solo con un poco más de prevalencia en mujeres. <sup>5</sup>

### 3.3.3 ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Los medicamentos son la primera causa del SSJ relacionado en 50-80% de los casos y la NET alrededor del 80%. Un porcentaje pequeño pueden ser desencadenadas por infecciones de origen viral y también por *Mycoplasmas Pneumoniae*.

Los fármacos que desencadenan reacciones adversas severas en el SSJ/NET son: las sulfonamidas (trimetopim, sulfametoxazol, sulfazalazina), las penicilinas, antiepilépticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital) y los AINES. En el 2014 la FDA indicó a los fabricantes de paracetamol incluir en sus advertencias al SSJ. <sup>3</sup>

En odontología los fármacos que se han asociado al síndrome de Stevens Johnson se muestran en el cuadro 2.

FÁRMACOS USADOS EN ODONTOLOGÍA ASOCIADOS A SSJ	
ANTIBIÓTICOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PENICILINAS</li> <li>- CEFALOSPORINAS</li> </ul>
AINES	<ul style="list-style-type: none"> <li>- PARACETAMOL</li> <li>- MELOXICAM</li> <li>- OXICAM</li> <li>- DICLOFENACO</li> <li>- IBUPROFENO</li> <li>- KETOROLACO</li> </ul>
MACRÓLIDOS	<ul style="list-style-type: none"> <li>- CLARITROMICINA</li> <li>- ERITROMICINA</li> <li>- AZITROMICINA</li> </ul>

Cuadro 2. Fármacos usados en odontología asociados a SSJ. Fuente propia.

Se ha identificado una predisposición genética asociada a la hipersensibilidad de medicamentos que se ha estudiado en varios grupos étnico. En un estudio realizado por Cheung et al., mostró una asociación entre la hipersensibilidad a medicamentos y los HLA (antígeno leucocitario humano) en la población china, sobre todo entre el HLA-B\*1502, SSJ y carbamazepina, también se asocia al genotipo HLA-B\*5801 y el alopurinol. Diversos estudios parecidos a este se han realizado en diferentes poblaciones como en Tailandia e India, pero no se pudieron correlacionar genéticamente con el estudio en la población China. <sup>4</sup> Se demostró la presencia del HLA-DQB1 0601 en el SSJ y se relaciona a las complicaciones oculares.<sup>5</sup>

El mecanismo implicado en la patogenia de la enfermedad y la NET se encuentra la reacción de hipersensibilidad retardada cutánea que involucra a los linfocitos T, a las NK y los linfocitos Th17 que activa a las células de la inflamación y genera un daño a los queratinocitos, que conlleva a su apoptosis, que es seguido de la necrosis celular, que constituye la progresión de la lesión con desprendimiento epidérmico. Se han propuesto diferentes mecanismos de acción para la expansión de la apoptosis de queratinocitos: la primera consiste en el FAS y el ligando de FAS (FAS-L) que activa a las caspasas 8 y lleva a la apoptosis de los queratinocitos, otras citocinas y sustancias implicadas son  $TNF\alpha$ ,  $TNF\gamma$ , la IL-8 Y el óxido nítrico que están presentes en el contenido fluido de las vesículas en la epidermis y algunas tienen la capacidad de unirse a receptores que inducirán a la apoptosis. La segunda teoría de apoptosis celular se lleva a cabo por medio de los linfocitos T CD8 y las células naturales Killer (NK) (CD56), la activación de ambas células se lleva a cabo después de a la unión del fármaco con el MHC- I y al receptor de su célula.

La granulosis es clave para la apoptosis de los queratinocitos en SSJ/NET, la granulosis se encuentra en los gránulos de los linfocitos T CD8 y NK junto



con la perforina y la granzima B. La granulisima es junto con la perforina entran al queratinocito y causan la apoptosis dañando la membrana celular. <sup>32,33</sup>

### 3.3.4 CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El cuadro clínico se inicia en promedio de 1 a 3 días, pero puede llegar a presentarse en una forma más tardía que será de 14 a 21 días después de la ingesta del fármaco, empieza con un pródromo de malestar general, fiebre, anorexia y rinorrea, puede presentar lesiones dérmicas de gravedad variable como maculas y pápulas rojizas, puede involucrar mucosa oral, lesiones peribucales que sangran. <sup>2,5,32</sup>

Se divide en dos fases: la fase aguda y la fase crónica.

- La fase aguda: suele iniciar con síntomas inespecíficos como fiebre, astenia, adinamia, disfagia estos suelen aparecer antes de que se presenten las lesiones cutáneas. Entre uno y tres días después, comienzan a aparecer las lesiones cutáneas que se localizan en la cara, plantas de pie, palmas de las manos y tronco, estas lesiones inician planas como maculas eritematosas purpúricas y mal definidas, estas pueden expandirse a grandes áreas de la superficie corporal de una manera bilateral y simétrica. <sup>2,5,32,34</sup>

El diagnóstico clínico se basará en el porcentaje de extensión de la afectación de la piel y así también establecer un pronóstico. El SSJ tiene una extensión menor al 10% de la superficie corporal, la NET corresponde a una extensión mayor del 30% y la afectación que es mayor al 10% pero menor al 30 % se le llama sobreposición SSJ/NET. <sup>5,34</sup>

En el 90% de los pacientes aparecen afecciones mucosas, como en la mucosa bucal, genital y ocular. En esta etapa también pueden aparecer manifestaciones respiratorias y gastrointestinales.

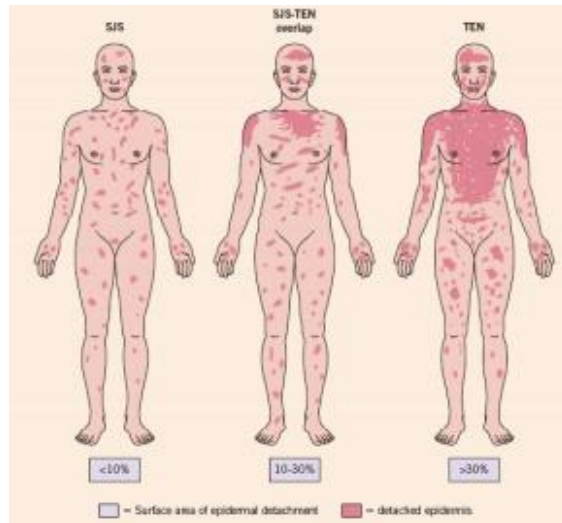


Figura 1. Porcentaje que afecta la piel <sup>4</sup>

La progresión de las ampollas es el resultado de la necrosis de los queratinocitos, suelen aparecer en cuestión de horas. Se presentan áreas con desprendimiento de epidermis que dejan al descubierto una dermis eritematosa brillante con apariencia de estar sangrando. Desde que iniciaron los síntomas a este momento pueden pasar de 6-9 días, si no se observa un desprendimiento de piel, se puede ejercer presión tangencial sobre la piel eritematosa, a esto se le conoce como signo de Nikolsky, es positivo si hay desprendimiento epidérmico. También puede realizarse presión sobre la parte central de la ampolla, por lo que su tamaño aumentara hacia la periferia, a esto se le conoce como signo de Asboe-Hansen. <sup>5,32</sup>



Figura 2. Ampollas epidérmicas, Signo de Nikolsky + <sup>34</sup>

Evolución de las lesiones:

Comienzan como macúlas eritematosas e irregulares, confluentes, pruriginosas, que no causan dolor y que se desvanecen a la digitopresión, estas evolucionan a pápulas y finalmente en ampollas flácidas grisáceas que se manifestaran en el caso que la enfermedad progrese.

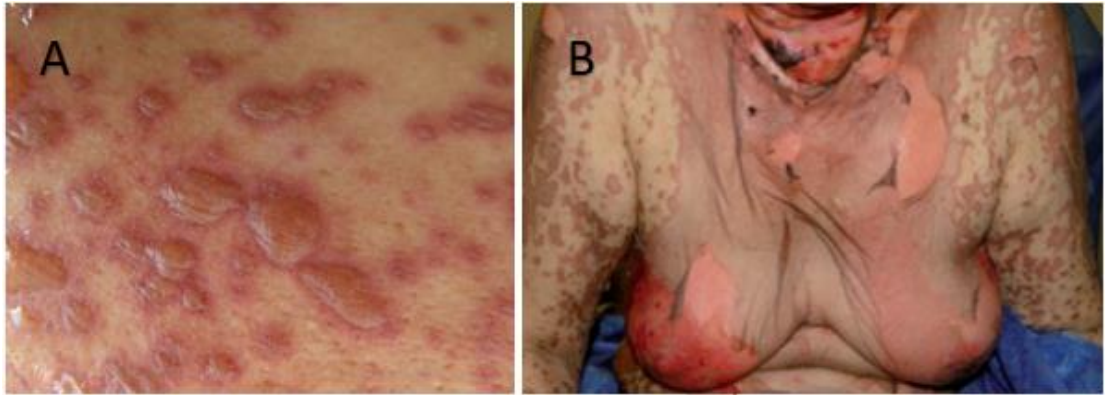


Figura 3. **A.** Lesiones ampollosas por NET. **B** Áreas con pérdida de epidermis, la dermis es eritematosa y brillante. <sup>5,35</sup>

Dentro de los sistemas más afectados son el respiratorio, cardiovascular, gastrointestinal y renal. Las complicaciones pulmonares se pueden presentar como una bronquitis obliterante o una neumonía difusa intersticial, los pacientes presentan tos, disnea y esputo purulento, se recomienda la vigilancia de la evolución de estos síntomas por medio de radiografías torácicas. También, se puede presentar un daño renal más comúnmente se da en forma de hiperzoemia prerrenal, necrosis tubular y falla renal aguda, esto es a consecuencia de hipovolemia, disminución del gasto cardiaco y las sustancias nefrotóxicas de las citocinas. A consecuencia del daño múltiple sistémico y falta de protección de la epidermis por el desprendimiento de esta, puede desarrollarse sepsis que es la primera causa de muerte de este síndrome. <sup>5,36</sup>

La severidad de la NET puede calcularse con la escala SCORTEN (Score of Toxic Epidermal Necrolysis que consta de siete parámetros que son: edad  $\geq 40$  años, frecuencia cardiaca  $\geq 120$  lpm, historia de cáncer o

enfermedades hematológicas malignas, afectación de la piel >10% de la superficie corporal, urea sérica >10 mmol/l, bicarbonato sérico <20 mmol/l, glucosa sérica >252 mg/dl (14 mmol) , por cada valor positivo se agrega un punto que da un porcentaje que se relaciona con la mortalidad; de 0-1 puntos será de 3.2% y de 5 o más puntos es mayor al 90% . 2,5,33,34  
(cuadro 3)

SCORTEN	
Factores Pronósticos	Puntos
Edad >40 años	1
Frecuencia cardiaca >120 x minuto	1
Cáncer o malignidad hematológica	1
Superficie corporal comprometida desde el día 1, mayor al 10%	1
Urea sérica>10 mmol/L.	1
Bicarbonato sérico<20 mmol/L.	1
Glicemia >14 mmol/L.	1
SCORTEN	Mortalidad (%)
0-1	3.2
2	12.1
3	35.8
4	58.3
>5	90
Escala de severidad para enfermedades ampollosas, inicialmente como score-ten (toxic epidermic necrolysis)	

Cuadro 3. Escala de SCORTEN. 34

- Fase crónica: en esta fase se tratan las secuelas que dependeran de la severidad del cuadro clinico, las secuelas que pueden ocurrir sequias conjuntivales, compromiso de agudeza visual, ceguera, puede hacerse necesario un traspalnte de corneas, hiperpigmentacion residual de la piel, bronquiolititis obliterante, estenosis del canal vaginal, perdida difusa de cabello. La evolucion del cuadro clínico del paciente dependera de la valoracion y atencion temprana de los síntomas. 2,5,32

### 3.3.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en los síntomas clínicos y en el estudio histológico.

Se basa en el cuadro clínico ya descrito anteriormente. Se debe realizar un interrogatorio sobre el inicio de los síntomas, medicamentos consumidos durante las últimas ocho semanas, buscar lesiones en la piel que puedan ser típicas de este síndrome, en las que se puede inducir en signo de Nikolsky positivo (aunque no sea característico de SSJ).<sup>2,4</sup>

Aunque no existen métodos aceptados para el diagnóstico del síndrome de Stevens-Johnson, la evaluación histológica mediante biopsia es clave para la determinación del diagnóstico en el que se observa una gran destrucción (apoptosis) de queratinocitos en las capas basales de la epidermis con vacuolización de la membrana basal.<sup>5,35</sup>

En ampollas subdérmicas se encuentran en fases tardías, y se observa necrosis en la epidermis subyacente

El infiltrado inflamatorio linfocítico contiene grandes cantidades de eosinófilis.

Los linfocitos se observan con predominio de CD8+ en la epidermis y CD4+ en la dermis papilar.<sup>5</sup>

La gralulosis sérica se encuentra elevada antes de la afección de las mucosas por lo que se puede realizar en fases iniciales del SSJ y NET.

Por medio de los exámenes de laboratorio se puede definir y realizar el test de SCORTEN, por lo que es esencial realizar hemograma completo, enzimas hepáticas, pruebas de función renal, glicemia y radiografía de tórax.<sup>5,35</sup>

#### 3.3.5.1 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

\* Eritema Multiforme Mayor cuyas características clínicas se asemejan al SSJ en una fase incipiente, también puede ser causado por medicamentos, aunque mayormente se asocian a un agente infeccioso frecuentemente por virus del herpes simple (VHS). Sus lesiones se describen como dianas típicas de distribución acrales. Por su parte el SSJ y la NET son máculas y vesículas diseminadas o de predominio central<sup>35,37</sup>

\* Pustulosis aguda generalizada (AGEP), es una RAM la formación de ampollas en pliegues corporales y la cara, la afección de mucosas es rara, no se presenta un cuadro febril. En el estudio histopatológico no se observa desprendimiento de la epidermis, se observan pústulas epidérmicas subcórneas con neutrófilos en su interior. Infiltrado neutrofilico en dermis. <sup>38</sup>

\* Síndrome de piel escaldada estafilocócica (SSSS), es generada por entidades epidermolíticas producidas *Staphylococcus aureus* que destruye las uniones celulares de la epidermis, no hay una afectación mucosa y en estudio histológico, se observa una separación intraepidérmica superficial, sin inflamación y sin queratinocitos necróticos, a diferencia de la NET que es subepidérmico. <sup>39</sup>

\* Otras enfermedades como el pénfigo paraneoplásico, enfermedad del injerto contra huésped aguda, ampollas por quemaduras que requieren estudio histológico para poder diferenciarlas. <sup>3,5,35</sup>

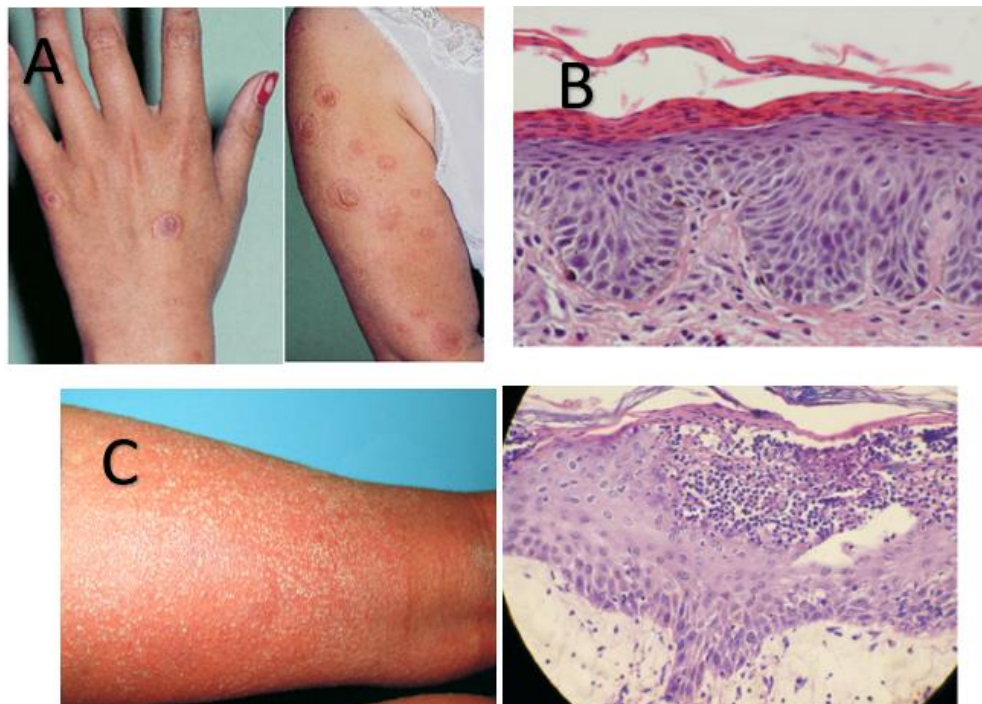


Figura 4. **A**;Eritema multiforme.Dianas típicas con un disco central ampoloso **B**;SSSS no se observan queratinocitos necróticos. **C**;Pustulosis aguda generalizada, pústulas sobre el muslo y estudio histológico Epidermis con pústula en la subcórnea,y gran cantidad de neutrófilos.

### 3.3.6 TRATAMIENTO

- La primera recomendación para el SSJ y la NET es suspender el fármaco lo más pronto posible y brindar los primeros cuidados, estas dos son esenciales para disminuir la mortalidad y el éxito del tratamiento.
- Remisión a una unidad de quemados o de cuidados intensivos, para el manejo adecuado de la piel.
- Debido al daño sistémico se deberá realizar interconsulta con oftalmología, urología o ginecología para la valoración del daño.
- Como terapia medicamentosa se ha usado la ciclosporina que ayuda a la reepitelización, pero suelen ser insuficiente. Los esteroides sistémicos tienen propiedades antiapoptóticas, pero tiene resultados controversiales que los asocia a mayor morbilidad como a una mejora si son usados en una etapa temprana. Un esquema muy utilizado es la dexametasona usada a dosis altas durante periodos cortos, utilizado en una etapa temprano de la NET ayuda a disminuir los procesos de infección y retraso de la cicatrización.
- Otra medida terapéutica que se ha usado es la plasmaféresis en pacientes que no muestran una mejoría con el uso de esteroides. También, se ha utilizado la inmunoglobulina intravenosa por que se cree que interrumpe la interacción del ligando Fas con su receptor para impedir la apoptosis de los queratinocitos. Para las lesiones orales se recomienda enjuagues con soluciones antisépticas como la Clorhexidina al 0.12% <sup>35</sup>

### 3.3.7 CASO CLÍNICO

- Inducido por ciprofloxacino y diclofenaco

Se presenta paciente femenina de 21 años a consulta odontológica.

La historia clínica dental arroja un molar inferior izquierdo cariado por lo que su dentista de cabecera le prescribió ciprofloxacino y diclofenaco durante 5 días, que tomó durante 3 días y presento:

- Fiebre
- Extensas erupciones en la piel de la cara, cuello y conjuntiva

- Ulceración en los párpados y en la cavidad oral que refiere se presentaron un día antes que las lesiones de la piel, pero ella las considero rutinarias.
- Dolor de aparición súbita, continuo, localizado y de gran intensidad de tipo quemante que empeoraba al tacto o al hablar

A la exploración se observó:

- Lesiones maculopapulares y bullosas en el cuello, cara y oído
- En el tronco presentaba lesiones en forma de diana de tamaño variable
- Lesiones vaginales, con ayuda de interconsulta con ginecología
- Conjuntivitis aguda y hemorragias oculares, confirmadas por oftalmología.

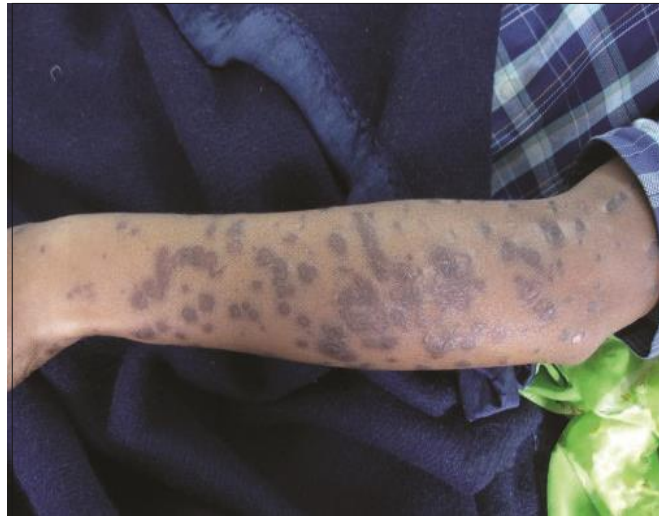


Figura 5. Lesiones redondas bien circinscritas en forma de diana sobre el antebazo <sup>40</sup>

El examen intraoral reveló:

- Ulceraciones en la superficie de los labios, mucosas, lengua y paladar
- Erosiones costrosas hemorrágicas en el labio superior e inferior.



- Los ganglios submandibulares bilaterales eran palpables, sensibles, móviles y fijos.



Figura 6. Erupción maculopapular, vista frontal. <sup>40</sup>



Figura 7. Erupción maculopapular, vista lateral. <sup>40</sup>



Figura 8. Lesiones en labios. <sup>40</sup>

Diagnóstico: Síndrome de Stevens Johnson, que se basó en las lesiones de los ojos y genitales. Y en estudios hematológicos que reveló; hemoglobina de 11g/dl, un aumento de la VSG de 50mm/1<sup>a</sup> hora, recuento de leucocitos de 12000 células/mm<sup>3</sup> y recuento de plaquetas de 208x10<sup>9</sup>/L

Diagnóstico diferencial: se llevó acabo con estomatitis medicamentosa y Pénfigo Vulgar. <sup>40</sup>

Tratamiento:

- Para evitar complicaciones se empleó la glicerina como medio de humectación en la piel.
- Se llevo el tratamiento bajo vigilancia de un dermatólogo. Que empleo el suministro de Prednisolona 10mg cuatro veces al día durante 7 días, que gradualmente se redujo a mg tres veces al día durante 7 días, 10mg dos veces al día durante 5 días y por último 10 mg una vez al día durante 5 días.
- Para las úlceras orales se recomendó el uso de enjuague bucal Clorhidrato de bencidamina al 0.15%.
- Se recomendó la aplicación de violeta de Gensiana para las lesiones labiales.

- Crema de clotrimazol al 1% para las lesiones vaginales
- Gotas oftálmicas de oxacina.

Las manifestaciones clínicas cedieron en un mes y medio sin mayor complicación. <sup>40</sup>

## CAPÍTULO 4. ACTITUD DEL CIRUJANO DENTISTA

Debido a que el SSJ/NET no es su síndrome con mayor incidencia la mayoría de los cirujanos dentistas desconocen o ignoran la probabilidad de poder llegar a causar indirectamente este síndrome.

El cirujano dentista debe saber las reacciones adversas medicamentosas de cada fármaco que emplea cotidianamente, esto le permitirá identificar el escenario que se presenta, actuar de una manera adecuada que ayude a llevar a un buen pronóstico al paciente

- Los pacientes que se sospeche presenten un cuadro tardío de Síndrome de Stevens-Johnson o Necrólisis Epidérmica Tóxica deberán ser canalizados de inmediato a una unidad de cuidados intensivos o a una unidad de quemados. De primer contacto deberá ir a su centro de salud o a una clínica de urgencias.
- De reconocer el cuadro clínico deberá suspender el uso de cualquier medicamento que se haya administrado al paciente.
- El siguiente cuadro podrá ayudar al cirujano dentista a identificar el SSJ.

Síntoma	Si	No
Cuadro febril		
Ardor de ojos		
Lesiones en la mucosa bucal		
Hipotensión		
Lesiones en la piel (cara, cuello, tronco y extremidades) con evolución en pocas horas		
Grandes ampollas en la piel con signo de Nikolsky positivo.		

- El cirujano dentista deberá apoyar a la unidad de cuidados intensivos con la información del medicamento (s) y dosis suministrada.
- Es importante que el cirujano dentista no administre otro tipo de medicamentos ni como coadyuvante al dolor o para tratar de mejorar el cuadro clínico, el control se llevara en el servicio de cuidados intensivos bajo vigilancia médica. Solo podrá ayudar a colocar solución parenteral para ayudar a la hidratación del paciente, en dado caso que este acuda a consulta.
- Deberá estar al pendiente de la evolución medica de su paciente.
- De presentarse un paciente con manifestaciones bucales propias del SSJ deberá ser capaz de reconocerlas y hacer las recomendaciones sugeridas anteriormente. El cirujano dentista podrá recomendar enjuagues con soluciones antisépticas como la Clorhexidina al 0.12%
- El actuar y detectar de una manera temprana mejora el pronóstico del paciente.
- Es muy importante que el cirujano dentista realice de una manera adecuada la historia clínica, indagar a fondo si el paciente presenta algún tipo de hipersensibilidad hacia algún fármaco, de ser así especificar cuál fármaco es y la reacción que tuvo. También, es muy importante la historia clínica, en pacientes con enfermedades sistémicas ya que se han reportado casos de SSJ/NET por interacción con otros medicamentos.

## CONCLUSIONES

El síndrome de Stevens-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica se pueden considerar dentro de un mismo espectro, ya que el inicio de su cuadro clínico y la evolución de estos solo dependerá del porcentaje en el que afecta a la piel, siendo la NET una entidad más severa y agresiva que amenaza la vida del paciente.

Debido a que es una reacción medicamentosa severa, la predisposición genética en la población China es un factor a considerar por cualquier profesional de la salud al momento de medicar.

El cirujano dentista puede llegar a inducir este síndrome ya que en área odontológica se manejan fármacos que han sido reportados en la incidencia del síndrome de Stevens-Johnson.

A pesar de que la atención de los pacientes que pueden llegar a padecer el SSJ es solo en una unidad de cuidados intensivos, el actuar oportuno del cirujano dentista es indispensable para un mejor pronóstico de su paciente.

El Síndrome de Stevens-Johnson debería de ser conocido por la mayoría de los cirujanos dentistas, a pesar de tener una baja incidencia se tendría que hacer conciencia al prescribir un medicamento ya que es una reacción severa que puede llegar a amenazar la vida del paciente.

Los cirujanos dentistas que trabajan que dentro de un hospital podrán participar en el diagnóstico interdisciplinario de esta urgencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Villa AM, Acevedo AM, Cardona R. Reacciones adversas cutáneas severas a medicamentos: estado del conocimiento. *Med Lab*. 2016;22(11–12):539–62.
2. Cardona M, Galindo LF, Díaz-Guío DA. Síndromes de hipersensibilidad inducidos por medicamentos en las unidades de cuidados intensivos. *Rev la Asoc Colomb Dermatología y Cirugía Dermatológica*. 2018;26(3):170–83.
3. Wong A, Malvestiti AA, De Figueiredo M. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Evidence-Based Dermatology Third Ed*. 2016;62(5):578–85.
4. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* [Internet]. 2010;5(1):1–11. Available from: <http://www.ojrd.com/content/5/1/39>
5. Martínez SA, Gómez M, Ocampo J. Actualidades en farmacodermias severas: Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). *Gac Med Mex*. 2015;151(6):777–87.
6. Pavón L, Jimenez M, Garcés M. *Inmunología molecular, celular y traslacional*. 1st ed. México: Lippincott Williams & Wilkins (LWW); 2016. 18–21 p.
7. Roitt I. *Roitt inmunología: fundamentos*. 11°. Buenos Aires: Panamericana; 2008. 96 p.
8. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. *INMUNOLOGÍA BÁSICA FUNCIONES Y TRASTORNOS DEL SISTEMA INMUNITARIO*. 4°. ESPAÑA: Elsevier; 2014. 1–13 p.
9. Toche P. Visión panorámica del sistema inmune. *Rev Médica Clínica Las Condes* [Internet]. 2012;23(4):446–57. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0716-8640\(12\)70335-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0716-8640(12)70335-8)
10. Warrington R, Watson W, Kim HL, Antonetti FR. An introduction to

immunology and immunopathology. *Allergy, Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2011;7(S1):S1. Available from: <http://www.aacijournal.com/content/7/S1/S1>

11. Prieto M, Barbarroja S, Haro S, Sanz M. Respuesta inmune adaptativa y sus implicaciones fisiopatológicas. *Med* [Internet]. 2017;12(24):1398–407. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2016.12.008>
12. O'Hehir RE, Holgate S, Sheikh A. *Middleton Alergología Esencial*. 1st ed. España: Elsevier; 2017. 1–26 p.
13. Salinas J. Mecanismos de daño inmunológico. *Rev Médica Clínica las Condes*. 2012;23(4):458–63.
14. Duque Restrepo D. Reacciones alérgicas: aspectos claves y nuevas perspectivas. *An la Fac Ciencias Meédicas* [Internet]. 2015;48(1):69–80. Available from: <http://dx.doi.org/10.18004/anales/2015.048>
15. Cuevas-Castillejos H, Cuevas-Castillejos JE. Alergia e hipersensibilidad: conceptos básicos para el pediatra. *Rev Mex Pediatr*. 2012;79(4):192–200.
16. González L. Alergias y el sistema inmune: una revisión desde el aula. *Rev Fac Ciencias la Salud UDES*. 2014;1(1):43–51.
17. Rojas R, Quezada A. Relación entre dermatitis atópica y alergia alimentaria. *Rev Chil Pediatr*. 2013;84(4):438–50.
18. Ramírez ME, Gómez J, López J. Factores de riesgo asociados al desarrollo de marcha atópica. Estudio de casos y controles. *Rev Alerg México*. 2012;59:199–203.
19. Reyes P, Larreal Y, Arias J, Rincón E, Valero N. Rinitis alérgica en pacientes asmáticos. *Rev Alerg Mex*. 2014;61(4):317–26.
20. Echeverría L, Del olmo M, Santana C. Anafilaxia en pediatría. *Rev Medica Sinerg*. 2013;1(2):63–80.
21. Serra E, Puig L. Dermatitis de contacto alérgica. *Atlas Alerg e Inmunol Clínica*. 2011;25:40–4.
22. Montané E, Santesmases J. Reacciones adversas a medicamentos.



- Med Clin (Barc) [Internet]. 2020;154(5):178–84. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2019.08.007>
23. Suástegui I, Campos KI, Domínguez J, Méndez S. Reacciones cutáneas adversas a medicamentos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2018;56(1):64–70.
  24. Salas SG, Pérez ME, Meléndez SG. Farmacovigilancia intensiva en el servicio de medicina interna del Hospital Regional No.1 del Instituto Mexicano del Seguro Social en Tijuana, B.C. Rev Mex Ciencias Farm. 2012;43(4):55–68.
  25. Muñoz G. Alergia a medicamentos. conceptos básicos y actitud a seguir por el pediatra. Pediatr Integr. 2013;17(9):637–51.
  26. Sánchez M., Barbarroja J, Antolín D, Rodríguez M. Reacciones alérgicas a fármacos. Med [Internet]. 2013;11(29):1808–18. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0304-5412\(13\)70531-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0304-5412(13)70531-6)
  27. Brito Y, Fernández JR. Alergia a materiales y fármacos de uso estomatológico. Acta Médica del Cent [Internet]. 2015;9(4):85–97. Available from: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu>
  28. Ouanounou A, Ng K, Chaban P. Adverse drug reactions in dentistry. Int Dent J. 2020;70(2):79–84.
  29. Llorente M, Perea B, Labajo E. Alergia a antibióticos en la práctica odontológica. Gac Dent [Internet]. 2013;243(January 2013):166–73. Available from: <https://www.aacademica.org/elenalabajogonzalez/75>
  30. Becker DE. Adverse drug reactions in dental practice. Anesth Prog. 2014;61(1):26–34.
  31. Muñoz C, Villa B. Reacciones adversas a medicamentos: alergia a antibióticos, AINE, otros. Criterios de sospecha y actitud a seguir por el pediatra. Asoc española Pediatr. 2019;2(1):297–314.
  32. Sotelo N. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en los niños. Gac Med Mex. 2012;148(3):265–75.
  33. Schneider JA, Cohen PR. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic

Epidermal Necrolysis: A Concise Review with a Comprehensive Summary of Therapeutic Interventions Emphasizing Supportive Measures. *Adv Ther.* 2017;34(6):1235–44.

34. Torres M, Olmos E. Reacciones medicamentosas severas Síndrome Stevens Johnson y síndrome DRESS . *Acta Médica Colomb* [Internet]. 2013;38:76–82. Available from:  
<http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=163128380012>[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci%7B\\_%7Darttext%7B%7Dpid=S0120-24482013000200008%7B%7Dlang=pt](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci%7B_%7Darttext%7B%7Dpid=S0120-24482013000200008%7B%7Dlang=pt)
35. Dodiuk RP, Al. E. Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Update. *Am J Clin Dermatol.* 2015;16(6):475–93.
36. Saeed H, Mantagos IS, Chodosh J. Complications of Stevens-Johnson syndrome beyond the eye and skin. *Burns* [Internet]. 2015;42(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.burns.2015.03.012>
37. Roujeau A. Eritema multiforme. *Dermatologia Cosmet Medica y Quir.* 2017;51(3):1–9.
38. Acosta R, Aquino N, Rivelli V, Gorostiaga G, Celías L, Mendoza G, et al. Pustulosis exantemática aguda generalizada. Presentación de dos casos pediátricos. *Pedriatría (Asunción)* [Internet]. 2014;41(1):45–9. Available from:  
<http://www.revistaspp.org/index.php/pediatrica/article/view/146>
39. Faúndes N, Estrada S, García A, Mora JL, Ducasse K. Síndrome de Piel Escaldada. *Avances en Diagnóstico y Tratamiento. Boletín Micológico* [Internet]. 2019;34(2):81–91. Available from:  
<https://micologia.uv.cl/index.php/Bolmicol/article/view/2004>
40. Deore S, Dandekar R, Mahajan A, Shiledar V. Drug induced-Stevens Johnson Syndrome: A case report. *Int J Sci Study.* 2014;2(4):84–7.