

11227
20. 19



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
HOSPITAL CENTRAL NORTE DE
CONCENTRACION NACIONAL
PEMEX.

ERITEMA MULTIFORME MAYOR
O
SINDROME DE STEVENS JOHNSON

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO
EN LA ESPECIALIDAD DE:

MEDICINA INTERNA

P R E S E N T A:

DR. ABRAHAM FERNANDO CASILLAS CONTRERAS

MEXICO, D. F.
1988

FALLA DE ORIGEN



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.

INTRODUCCION

La Dermatología es una rama de la Medicina Interna que generalmente despierta poco interés al Internista y que habitualmente poco se profundiza en la misma, a pesar de ser una materia en la cual el diagnóstico se encuentra a la vista. Probablemente por el difícil aprendizaje y clasificación de las lesiones primarias y secundarias, o también por el aspecto poco grato que produce la visualización de la mayoría de las enfermedades de esta rama, o quizás por la amplia gama de patologías con un espectro morfológico muy similar.

El término Eritema Multiforme representa un espectro de enfermedad que va desde una forma leve, referida como Eritema Multiforme Menor, hasta una forma severa que pone en riesgo la vida, el Eritema Multiforme Mayor, mejor conocido como Síndrome de Stevens-Johnson.

El Eritema Multiforme es una enfermedad inflamatoria aguda de piel y mucosas, la cual a lo largo de este siglo, desde su descripción inicial ha provocado múltiples controversias. Tanto en la clasificación, por la gran variante de características que semejan diferentes patologías; como en la etiología, por existir hasta el momento listas interminables de factores precipitantes; así como en la fisiopatología, por el desconocimiento hasta hace varios años de algunos de los mecanismos de producción de la enfermedad; y finalmente en el manejo, que por su baja incidencia, ha propiciado que los esquemas de tratamiento estén basados en " ensayo y error ", y en la experiencia de los mismos médicos tratantes.

En nuestro medio, siempre ha despertado interés esta entidad clínica, sin embargo, tanto en el servicio de Medicina Interna, como en otras subespecialidades, continúan presentandose diferencias de criterios de diagnóstico y tratamiento.

Por lo anteriormente expuesto consideré necesario efectuar un estudio retrospectivo de esta patología, analizando los últimos cinco años en el servicio de Medicina Interna del hospital Central Norte de Concentración Nacional de PEMEX, revizandose los pacientes que ingresaron con diagnóstico de Eritema Multiforme Mayor o Síndrome de Stevens-Johnson.

El objetivo principal fué analizar cada uno de los casos, determinando su incidencia anual en este hospital, etiología, evolución clínica, complicaciones y tratamiento. Y en base a una revisión de la literatura, establecer un protocolo de estudio diagnóstico y tratamiento adecuado.

ASPECTOS HISTORICOS

Antes de 1866, cuando el ilustre Médico Inglés Ferdinand Von Hebra describió por primera vez el término Eritema Multiforme, los eritemas cutáneos comprendían un grupo diverso de entidades clínicas que incluían al Eritema Anular de Bielt, el Eritema Papular de Willian, el Herpes Iris de Bateman, el Hydrops Buloso Agudo de Bazin y otros más. (1,2)

Hebra reconoció que estas condiciones eran variantes del mismo -- proceso clínico y propuso el término unificador de Eritema Multiforme Exudativo, mencionando lo siguiente en su clásico tratado " En las enfermedades de la piel ", (1) donde comenta: " La experiencia me ha llevado a pensar que el Eritema Papular, el Eritema Tuberculatum, el Eritema Anular, - el Eritema Iris y el Eritema Gyratum son únicamente formas clínicas de la misma enfermedad en diferentes estadios ". El también reconoció que esta peculiar erupción tenía una ocurrencia estacional y que las lesiones eran primariamente papulares o vesiculares (Tabla I).

Las manifestaciones extracutáneas fueron también reconocidas a mediados del siglo XIX. Bazin en 1862, describió la aparición de las lesiones orales y los síntomas prodrómicos en el Eritema Multiforme. Posteriormente Quinquaud en 1882, dió la primera descripción morfológica de las lesiones orales al inicio del cuadro clínico. Duhring notó las lesiones conjuntivales y describió su morfología. La afección sistémica, incluyendo fiebre, adenopatías y síntomas del tracto respiratorio superior fué manifestado por Kaposi y más tarde por Bernier y Doven. Las características histológicas fueron descritas por Leloir en 1884. (2)

TABLA 1. Características del eritema multiforme, según la descripción inicial de Hebra.

1. Enfermedad de la piel (sin mención de afección a mucosas)
2. Curso episódico (duración desde la remisión a la instalación de 1 a 4 semanas.
3. Tendencia a las recurrencias (en la misma época del año).
4. Estacional (primavera y otoño).
5. Presentación en individuos jóvenes y sanos.
6. Sexo masculino
7. Distribución característica en la piel: simetría en el dorso de manos y pies, antebrazos, brazos, piernas y muslos, con relativa afección de tronco y cara.
8. Sitio inicial en dorso de manos y pies.
9. Lesiones primarias: pápulas (del tamaño de un frijol)
10. Evolución de las lesiones con cambios concéntricos de color (eritema iridis) o vesículas (herpes iris) o alargamiento y coalescencia con aclaramiento central (eritema anular o eritema gyratum).
11. Síntomas cutáneos (sensación de quemadura, picadura o prurito y frecuentemente sin sintomatología sistémica - (fiebre, escalofrío o ataque al estado general).
12. Evolución benigna (sin complicaciones importantes).
13. Resolución con descamación o hiperpigmentación.

El resultado neto de todos estos estudios, fue la aceptación general de este desorden denominado Eritema Multiforme Exudativo, como una entidad clínica distinta. Desafortunadamente, esta bien caracterizada enfermedad no sobrevivió a los años de expansión y frecuentemente el término de eritema multiforme fue inapropiadamente utilizado teniendo pérdidas serias en relación a su significado original. Así pues al final del siglo XIX, pacientes con lesiones similares a las descritas por Hebra sin afección de mucosas eran catalogados como Eritema Multiforme. Por el contrario, otras patologías asociadas con afección a órganos internos también fueron erróneamente catalogados como Eritema Multiforme y que analizando-se retrospectivamente se trataban de vasculitis, septicemia gonococcica o Lupus Eritematoso Sistémico (6).

Posteriormente en 1922, dos médicos Norteamericanos describieron dos niños con una enfermedad febril aguda asociada con lesiones de la piel similares a las clasificadas por Hebra como Eritema Multiforme, y conjuntivitis con estomatitis purulentas severas, las cuales dejaron como secuela imposibilidad permanente para la visión. Observando que el cuadro no era exactamente como el descrito por Hebra, la denominaron como " una nueva fiebre eruptiva con estomatitis y oftalmia " (3).

Durante los años siguientes continuaron las descripciones de nuevos casos y especulaciones sobre la etiología. El Síndrome de Stevens - Johnson fue denominado durante los siguientes 30 años con varios nombres como Ectodermis erosiva plurifocal, dermatostomatitis, síndrome mucosa respiratoria y síndrome febril mucocutáneo. Sin embargo para 1940 el término más aceptado era el de Síndrome de Stevens-Johnson (6).

De lo mas relevante en la literatura de la primera mitad del siglo XX, fue la descripción hecha por Thomas en 1950, donde divide el Eritema Multiforme en dos categorías principales. El propuso lo siguiente: - el cuadro típico de Eritema Multiforme, o sea, las características descritas por Hebra de evolución benigna, lo catalogó como Eritema Multiforme Menor; y la forma mas severa descrita por Stevens y Johnson, como Eritema Multiforme Mayor o Síndrome de Stevens-Johnson. Esta clasificación ha permanecido en la literatura como la mas aceptada.

Sin embargo, aún existen confusiones de diagnóstico en el Eritema Multiforme durante los recientes años, y aún así se ha clasificado bajo este término algunos cuadros con afección de mucosas sin lesiones de la piel, o a su vez, cuadros severos de afección extensa en la epidermis y grandes áreas confluentes, como el inducido por drogas y denominado en la literatura como Necrosis Epidérmica Tóxica o Síndrome de Lyell, descrito por este autor en 1956. Este cuadro es considerado hasta el momento como una forma mas severa de un Eritema Multiforme Mayor, quedando sin embargo fuera de la clasificación descrita por Thomas (5).

Así mismo se ha confundido esta enfermedad con algunas entidades, como el Síndrome del nódulo linfático mucocutáneo o enfermedad de Kawasaki, con un Lupus eritematoso sistémico, o con las lesiones de la piel del síndrome de Behcet.

ETIOPATOGENIA

Cuando el Eritema Multiforme es considerado como un síndrome heterogéneo y ningún criterio en particular se ha aplicado para hacer el diagnóstico, la lista de factores etiológicos descritos en la literatura médica es interminable.

Hebra en 1866 comentaba: " Los eritemas son frecuentemente atribuidos a cuadros gripales, errores en la dieta o a emociones intensas, pero a menos que exista evidencia real, estas causas no pueden ser probadas ... debo confesar, que la causa de estas enfermedades es aún desconocida para mí." (1) Las especulaciones etiológicas continuaron hasta la fecha y solo algunas causas de las enormes listas, han sido bien documentadas. Los factores predisponentes o precipitantes parecen ser similares para ambas formas de eritema multiforme, sin embargo, pueden observarse algunas asociaciones con cada tipo.

La mayoría de estas causas de la enfermedad, parecen caer dentro de las amplias categorías de procesos infecciosos o ingestión de medicamentos. Desafortunadamente para la mayoría de los casos, la documentación de los factores precipitantes que llevaron al desarrollo de la enfermedad, es imposible, por la ausencia de estos. Las causas que relativamente se encuentran bien documentadas en la literatura como factor desencadenante de Eritema Multiforme se encuentran descritas en la tabla II.

El resumen de las causas anotadas en dicha tabla denota la cantidad de factores precipitantes que se han descrito en la literatura.

— TABLA II. Asociaciones etiológicas del Eritema Multiforme mencionadas en la literatura médica.

I. Infecciones.	
A. Virales	-Cloranfenicol
-Herpes simplex*	-Meprobamato
-Mononucleosis*	-Quinina
-Vacunas*	-Isoniazida
-Ectyma	-Furosemida
-Parotiditis	-Rifampicina
-Sarampión	-Esteroides
-Linfogranuloma	-Cimetidina
-Hepatitis B	-Clindamicina
-Influenza	-Metrotexate
-Varicela	-Ibuprofén
-Herpes Zoster	-Fenoprofén
	-Minoxidil
B. Bacterianas	-Sulindac
-Estreptococo	-Dapsone
-F. tifoidea	-Glucágon
-Pseudomona	
-Proteus	III. Agentes Tópicos
-I. Dentales	-9 Bromofluoreno
-Neumococo	-Sulfonamidas
-Yersinia*	-Gotas oculares
-Legionela	-Madera tropical
C. Micobacterias	IV. Neoplasias
-Tuberculosis*	-Leucemia
-B. Calmette G.	-Linfoma
D. Espiroquetas	-Tumores Pélvicos
-Sífilis	-Leiomioma
E. Mycoplasma	
- M. pneumoniae*	V. Enfermedades del tej. conectivo.
F. Protozoarios	-Lupus eritematoso
-Tricomonas	
G. HONGOS	VI. Agentes Físicos
-Histoplasmosis*	-Luz Solar
-Coccidioides	-Irrradiación de tumores
-Dermatofitos	
	VII. Alimentos
II. Drogas sistémicas*	-Margarina
-Sulfonamidas	-Chocolate
-Penicilinas	
-Difenilhidantoina	VIII. Miscelaneos
-Fenilbutazona	-Sarcoidosis
-Ac. Acetilsalicílico	-Embarazo
-Clorpropamida	-Menstruación
-Barbitúricos	
-Tetraciclina	
-Agentes alquilantes	
-Estrógenos	
-Etanol	
-Carbamazepina	
-Tiouracilo	
-Codeína	

* Causa bien documentada.

En la literatura solo tres factores precipitantes han sido mayormente asociados con el eritema multiforme: A) Eritema Multiforme asociado a infecciones por Herpes. B) Eritema Multiforme asociado a infecciones por *Mycoplasma Penumoniae*. C) Eritema Multiforme asociado a medicamentos. A continuación la Tabla III nos muestra las características clínicas de estas entidades como causa de Eritema Multiforme.

TABLA III Características típicas del Herpes, *Mycoplasma* y medicamentos en asociación con el eritema multiforme.

HERPES	MYCOPLASMA	MEDICAMENTOS
Adolescentes y adultos jóvenes	Niños, adolescentes y adultos jóvenes	Cualquier edad
Inicio a los 10 días de la aparición de las lesiones o la recurrencia	Inicio a los 10 días de la aparición del cuadro respiratorio	Inicio a los 10 días de la ingesta del medicamento
EM menor	EM mayor	EM mayor
Mínimos síntomas sistémicos	Fiebre y postración	Fiebre y postración
Pápulas, lesiones en diana y vesículas	Bulas	Eritema y bulas
Mucosa raramente afectada ocasionalmente la oral	Severas erosiones en varias mucosas	Severas erosiones en varias mucosas
Recurrencias comunes	Poco usual	Poco usual (solo que se ingiera nuevamente el medicamento)

Todos los factores precipitantes mencionados anteriormente, completan el 50 % de los casos de Stevens Johnson; el 50 % restante se considera de etiología desconocida.

A continuación describiremos cada una de las tres principales entidades asociadas con el Eritema Multiforme en relación a su patogenia.

Eritema Multiforme asociado a Herpes Virus

La asociación de infección recurrente por virus del herpes simple con el Eritema Multiforme, ha sido observada durante todo el siglo. La importancia de esta no había sido enfatizada hasta el reporte de Forman en 1934 en la literatura Inglesa y subsecuentemente por Anderson en 1945 en la literatura Norteamericana. Muchos dermatólogos reconocen al herpes como el representante de un número significativo de los casos que ellos diagnostican como Eritema Multiforme. La proporción de éstos se calcula con una frecuencia de 15 a 63% de todos los casos de Eritema Multiforme. A pesar de -- que una relación causa efecto no ha sido bien establecida, la asociación de infección recurrente por herpes simple y Eritema Multiforme es innegable. (1,2,6,16,30)

Las características del Eritema Multiforme asociado a herpes, han sido detalladamente descritas por Shelley y colaboradores y están anotadas en la tabla III. El Eritema Multiforme típicamente sigue a una lesión inicial o recurrente de herpes simple a la primera o tercera semana (promedio de 10 días); principalmente sucede en adultos jóvenes y tiende a las recurrencias. Ambos tipos de virus de herpes simple, 1 o 2, han sido asociados con el eritema. Las características clínicas son típicas de un Eritema Multiforme Menor, con la afección cutánea, y lesionando mínimamente las mucosas, pero limitándose prácticamente a la mucosa labial. (6,7,16,30)

La evolución clínica tiende a ser de un curso benigno, se acompaña de mínima sintomatología sistémica y no tiende a las complicaciones.

Especulaciones con respecto a la patogénesis del Eritema Multiforme asociado al herpes es que ésta representa un fenómeno de hipersensibilidad inducido por las infecciones recurrentes del virus. En aislados reportes de algunos casos se ha logrado recobrar el virus de las lesiones de la piel.^(6,16) En reportes recientes las lesiones de los pacientes con eritema multiforme asociado con herpes virus recurrente han obtenido cultivo del virus así como observación de partículas en la microscopía electrónica. De hecho, si la diseminación del virus ocurre en estos pacientes, el síndrome puede reflejar una respuesta inmune inadecuada a el virus del herpes más que una reacción de hipersensibilidad. El retraso de 10 días de aparición de las lesiones de la piel sugeriría también un papel importante de la respuesta inmune del huésped en la génesis del síndrome.

Se podría especular que virtualmente todos los clásicos cuadros de Eritema Multiforme Menor representan al Eritema multiforme asociado con infección recurrente de herpes simple. Ciertamente, la reactivación de un virus del herpes latente por un número de diferentes factores podría explicar muchos de los factores asociados al Eritema Multiforme mencionados en la tabla II. Las infecciones de vías respiratorias superiores o la luz solar, rayos x, tuberculosis, parotiditis y ciertas drogas pueden llevar a la reactivación del virus del herpes y así pues precipitar el Eritema Multiforme. Posiblemente no todos los individuos con este tipo de cuadro tienen una historia clara de cuadros precedentes de infecciones herpéticas porque el paciente quizás no notó la lesión o el virus pudo reactivarse en otros sitios no cutáneos.

Eritema Multiforme asociado con Mycoplasma

Una clara asociación de Eritema Multiforme con infecciones por Mycoplasma pneumoniae ha sido bien documentada en los últimos 30 años. Las razones obvias por las cuales se ha escrito mucho sobre la concerniente asociación, es por la posible documentación por cultivo y serología de esta seria enfermedad. En la década de los cuarentas, epidemias de Eritema Multiforme asociado con neumonía atípica primaria fueron descritas. En -- 1964 Ludlam y colaboradores demostraron elevados títulos de anticuerpos -- contra Mycoplasma pneumoniae en algunos pacientes con Eritema Multiforme. Subsecuentemente casos de eritema asociado con infecciones por M. pneumo- niae, reportan lograr aislar este del tracto respiratorio así como su de- mostración serológica. (2,6,7,18)

El eritema de este tipo ocurre con mas frecuencia en niños, usual- mente siguiendo una infección significativa de vías respiratorias por M. - pneumoniae. En contraste con el cuadro asociado con infección por herpes, esta enfermedad está caracterizada por lesiones en múltiples superficies mucosas y con grandes lesiones bulosas en la piel. (18) Estos casos deben ser diagnósticados como Eritema Multiforme Mayor, Síndrome de Stevens- -- Johnson o como el " síndrome mucosa respiratoria ". Esta es una enferme- -- dad asociada con cuadro febril y marcada postración y deben ser manejados en hospitalización. Las recurrencias se han mencionado pero no han podido claramente ser bien documentadas. Recientemente se ha reportado un caso - de presentación en un adulto de 45 años con Stevens-Johnson secundario a - M. Pneumoniae. (24)

La patogénesis del Eritema Multiforme asociado con Mycoplasma aún no es clara. Los pacientes usualmente demuestran anticuerpos contra el organismo invasor en el momento de la enfermedad, así que la instalación de este síndrome puede relacionarse con la respuesta hacia este organismo como un fenómeno de hipersensibilidad. En dos casos ha podido aislarse el Mycoplasma de las lesiones bulosas de la piel, lo que sugiere también una diseminación del organismo.

Eritema Multiforme asociado a Medicamentos

Una voluminosa literatura documenta el Eritema Multiforme asociado con drogas. La mayoría de esta documentación consiste en reportes de casos individuales. La mejor información de este síndrome asociado a medicamentos es la relación con las sulfonamidas, particularmente las de acción prolongada. (19) Mas recientemente la combinación de trimetropín - sulfametoxazol ha quedado ya incluida. A pesar de los casos notificados en la década de los cuarentas, no fue hasta los sesentas y setentas que ya ampliamente se reconocieron y publicaron. Posteriormente se sumó la confusión en este tema, considerando que estos medicamentos son frecuentemente administrados para infecciones agudas que también han sido implicadas en la etiología del síndrome. De cualquier forma los casos de Eritema asociados con sulfonamidas administrados para otras causas se han identificado y documentado. Sucesos en los cuales la readministración de las sulfas ha provocado recurrencia del síndrome, también han sido observados.

El Eritema Multiforme asociado con sulfonamidas aparece típicamente después de 7 a 14 días de tratamiento con la droga, pero puede ocurrir en algunas horas en individuos que previamente han sido sensibilizados. El síndrome relacionado con la sulfa está caracterizado por fiebre y postración y usualmente cae en la categoría de un Eritema Multiforme Mayor (Síndrome de Stevens-Johnson). Grandes bulas, eritema confluyente o un cuadro de necrólisis epidérmica tóxica o Síndrome de Lyell pueden presentarse en la piel. Lesiones extensivas y severas de las mucosas están características presentes. El mismo síndrome clínico puede también estar asociado -- con sulfonamidas de administración tópica en las superficies mucosas o en la piel. Otras drogas que están bien documentadas como factores precipitantes en alguna forma similar a los derivados sulfonamídicos son la fenilbutazona, difenilhidantoína, penicilina y sus derivados, tetraciclinas y varios mas ya anteriormente listados en la tabla II. (6, 7, 11, 12, 19, 33)

La patogénesis del Eritema Multiforme asociado con drogas tampoco es clara, pero presumiblemente representa una reacción de hipersensibilidad que se manifiesta en la piel en respuesta al medicamento. Muchas de -- las mismas drogas que están asociadas con el Eritema Multiforme Mayor pueden también causar otros patrones clínicos de hipersensibilidad cutánea, -- tales como urticaria, erupciones maculopapulares, erupciones mixtas o vasculitis.

CARACTERISTICAS DEL ERITEMA MULTIFORME

Tomando en cuenta las características del Eritema Multiforme es difícil derivar de la literatura médica algún consenso general claro. Al no existir marcadores específicos identificables para el diagnóstico de éste síndrome, debe haber una considerable heterogenicidad en los cuadros que han sido denominados como " eritema multiforme ".

Epidemiología

En el cuadro típico de Eritema Multiforme Menor descrito por Hebra, muchas de sus consideraciones permanecen válidas. La incidencia por año es desconocida; se ha considerado ser menor del 1%, pero posiblemente alcance mas del .01% . La predilección sexual no es clara, pero parece haber preferencia por el sexo masculino. Aproximadamente el 50% de los casos ocurre entre los 20 y 40 años de edad, pudiendo afectar a jóvenes menores de 20 años y adultos o ancianos mayores de 40, en un 20% para ambos casos. La presentación del cuadro se ha relacionado con las estaciones -- del año, sobre todo en primavera y otoño, aunque puede ocurrir en cualquier época. Las recurrencias son frecuentes, oscilando entre 22% y 37% de todos los casos o posiblemente más. (1,2,6)

En el Eritema Multiforme Mayor o Síndrome de Stevens-Johnson hay escasos reportes estadísticos por su menor presentación en relación al eritema Multiforme Menor. La incidencia también se desconoce. Se presenta mas frecuentemente en las 3 primeras décadas de la vida, aunque las personas de mayor edad pueden estar afectadas, pero cursan con un cuadro mas severo. Hay una ligera mayor incidencia para los hombres que las mujeres y mas en población pediátrica que en adultos jóvenes. Ocurre en cualquier

época del año, pero se menciona también con mas frecuencia en primavera y otoño. La tendencia a las recurrencias es mínima. (2,7,18)

Síntomas Prodrómicos

Sintomatología tal como malestar, fiebre cefalea, estornudos y --tos, ha sido comentada como el cuadro prodrómico mas común en el Eritema Multiforme. Puede presentarse de una a tres semanas antes de la instalación del síndrome. Pocas veces queda claro si los síntomas corresponden al período prodrómico de la enfermedad o son parte de un proceso infeccioso el cual también puede potencialmente llevar al desarrollo de la enfermedad. Estos síntomas son mas prominentes en la forma mayor del Eritema Multiforme que en el cuadro típico de la forma menor. (1-4)

Morfología de las Lesiones

Las características morfológicas pueden variar de paciente en paciente, aún mas, alguno puede tener varios tipos de lesiones en la piel - al mismo tiempo, las cuales evolucionan y cambian de apariencia durante el curso de la enfermedad. (1,3,6)

La típica lesión primaria del Eritema Multiforme es una mácula --qritematosa que rápidamente se convierte en pápula. Las lesiones iniciales usualmente observadas por los pacientes, se han visto que son pápulas edematosas, rojas, algunas veces rodeadas de un halo blanquecino. Así en este estado pueden semejar una picadura de insecto o urticaria papular. Algunas de éstas papulas edematosas crecen hasta confluir y formar pequeñas placas que pueden desarrollar cambios concéntricos morfológicos y cambiar de color. Los cambios concéntricos producen lesiones típicas, ya sea una ampolla central con la porción mas alta de la misma en estado ne-

crótico, o un área central de necrosis epidérmica sin formación de ampolla. Estas últimas lesiones se les conoce como lesiones en "iris" o en "tiro al blanco" o "en diana", dependiendo del número de zonas dentro de la lesión con cambios concéntricos de color. La morfología exacta de este tipo de lesiones puede variar considerablemente; la porción central puede ser roja, pero mas comúnmente es blanco débil, amarilla, con un aro gris obscuro o azul en el borde. En personas con piel oscura toda el área de necrosis puede ser gris. Fuera de la porción central hay una zona sombreada en rojo o rosa. Un anillo edematoso brillante puede estar rodeado de una brillante llamarada roja en el margen de la lesión.

Estas lesiones coloreadas pueden volverse mas complejas cuando siguen evolucionando. Estas pueden coalescer, desarrollar erosiones, costras o aclaramientos en la porción central. El proceso inflamatorio en algunas áreas individuales puede remitir y posteriormente reactivarse, produciendo así mas variaciones morfológicas. Configuraciones geográficas, policíclicas o anulares pueden resultar de la evolución de las lesiones. Cuando las lesiones remiten, pueden desarrollar descamación, pero mas comúnmente sanan sin atrofia. Una hiperpigmentación postinflamatoria puede estar presente, sobre todo en personas de piel oscura. Todos estos estadios de las lesiones se presentan en la forma menor, sin embargo pueden parecer en el síndrome de Stevens-Johnson.

La morfología de las lesiones en la forma mayor, son mas variables y atípicas. Puede presentarse como una erupción maculopapular fina, grandes áreas confluentes de eritema, bulas muy grandes, grandes placas -

y denudación masiva de la epidermis si progresa a la necrosis epidérmica tóxica. (2,6,18)

Distribución de la afección cutánea.

Simetría y afección de las extremidades son las características clásicas de la distribución del Eritema Multiforme Menor descrito por Hebra. La afección de las caras dorsales de las manos y porciones extensoras de las extremidades son típicas. Las plantas de los pies y las palmas de las manos, así como las porciones flexoras de las extremidades y los pliegues naturales son los menos afectados. En el tronco están presentes pero es menos intensa la lesión. El cuero cabelludo es último sitio característico. (6) Se ha observado fotodistribución pero la causa no se conoce aún.

En el Síndrome de Stevens Johnson la distribución es mas desordenada, aparece en las extremidades sin respetar las palmas de las manos ni plantas de los pies, ni áreas flexoras; también tiene mas intensidad la afección en el tronco afectando invariablemente todas las zonas de piel; sin embargo continúa existiendo respeto por el cuero cabelludo. (2,7)

Afección a membranas mucosas

Aún cuando la afección mucosa no fue originalmente descrita inicialmente como parte del cuadro descrito por Hebra, no cabe duda que lesiones en alguna mucosa, particularmente la mucosa oral, puede considerarse típico del Eritema Multiforme Menor. (6) La frecuencia de afección a las mucosas se calcula entre 25% a 60%. La evolución de las lesiones inicia con edema y eritema de algunas áreas, progresando en horas a erosiones con formación de pseudomembranas. Casi siempre aparecen con las lesiones de la --

piel, pero pueden preceder a éstas o aparecer posteriormente.

Mucho más se ha escrito acerca de las lesiones de las membranas mu cosas en el síndrome de Stevens-Johnson. (2,3,6,7,18) Erosiones confluentes severas de las mucosas, sobre todo de los ojos y de la boca es lo más ca-- característico de este cuadro. Cualquier mucosa del organismo como genitales anorectal, oídos y nariz pueden afectarse, pero la boca y la conjuntiva -- son las más frecuentes. Estas lesiones están asociadas con dolor intenso - que impide la deglución, respiración y diuresis. Las ampollas de los labios podrían desarrollar ruptura y formar erosiones o úlceras caracteri - zadas por pseudomembranas grisáceas con costras hemorrágicas. En muchas - ocasiones éstas úlceras hacen difícil cerrar la boca ocurriendo saliba - ción. La afección en los ojos puede ser severa con conjuntivitis bilateral y también asociada con pápulas y vesículas. Lesiones vesiculobulosas pue - den ocurrir en la mucosa de la nariz, unión anorectal y genitales. La afec c ción a demás mucosas se comentará después. (ver complicaciones)

Síntomas Asociados

Antes de la aparición de las lesiones cutáneas, aproximadamente un promedio de 10 días, se presenta, malestar general, leve sensación de ar - dor o quemadura sobre la piel y dolor asociado a las erosiones de las muco co sas. Este cuadro es compatible con la forma menor. En el Eritema Multiforme Mayor existe la misma sintomatología mencionada, solo que con más inten ten sidad y agregándose fiebre hasta 39 grados, mialgias, artralgias y cefaléa intensa y postración, lo cual es muy raro en la forma menor. (2,6,7)

Curso de la enfermedad

En el Eritema Multiforme Menor aparecen alrededor de 3 a 5 días --

nuevas lesiones, algunas veces brotes sucesivos de nuevas lesiones aparecen durante la fase eruptiva. La duración desde la instalación a la curación es alrededor de 4 semanas a mas tardar. En los sujetos que sufren de recurrencias, estas pueden aparecer antes de que las lesiones previas hayan curado por completo, en estos casos debe diagnosticarse como una recurrencia y no como un curso crónico de la enfermedad. (6)

En el caso del cuadro de Stevens-Johnson la duración es mas prolongada reflejando el daño mucoso y cutáneo mucho mas severo. De cualquier forma la resolución ocurre aproximadamente a las seis semanas. Las recurrencias a pesar de haber algunos reportes escasos, son muy raras y generalmente ocurren si se reinstala el agente desencadenante. (7,18)

Complicaciones

El Eritema Multiforme Menor es de un curso relativamente benigno y prácticamente sus complicaciones se limitan a la dificultad de ingesta de alimentos y líquidos por el dolor de las lesiones orales. lo cual podría llevar a desequilibrio hidroelectrolítico. Por el contrario en el Síndrome de Stevens-Johnson muy frecuentemente ocurren complicaciones. De las mas frecuentes son aquellas mencionadas en relación al daño ocular.- Problemas del tipo agudo son las queratitis y el subsecuente impedimento para la visión. Los problemas mas tardíos son los mas serios, la mas frecuente complicación de este tipo son las sinequias conjuntivales al cicatrizar las ulceraciones a dicho nivel si no se da un cuidado adecuado, incluso puede llevar a un queratoconjuntivitis sicca por obstrucción de las glándulas lagrimales. Pueden también existir úlceras corneales, incluso perforación y uveítis. Daño visual permanente puede existir arriba de un

10% de todos los pacientes con afección ocular, el pronóstico dependerá de la severidad del cuadro y del cuidado que se le de a las lesiones durante el período agudo. (3,7,15) A nivel gastrointestinal se han reportado algunos casos con úlceras esofágicas, esofagitis, estenosis o hemorragias así como también afección a nivel de la mucosa duodenal y colónica bien demostrado con estudios histopatológicos. (8) Se mencionan afecciones a nivel hepático pero mas bien el daño es asociado con la ingestión de medicamentos. Se menciona daño a otros niveles como a nivel miocárdico y hematológico, sin embargo estos cuadros no están bien documentados. También los pacientes pueden cursar con afección del tracto urinario con presencia de hematuria, incluso necrosis tubular aguda y falla renal progresiva en la minoría. (7)

La afección a nivel de vías respiratorias altas y de asociación con cuadros neumónicos en los pacientes con Eritema Multiforme Mayor es elevada, llegando a considerarse hasta un 30 % de todos los pacientes con este síndrome, ya conocido en la literatura y llamado en ocasiones el " síndrome de mucosa respiratoria ". Se han reportado varias maneras de afección, iniciando con la mas frecuente que es el ataque a las vías respiratorias superiores a todos niveles, puede también asociarse con cuadros neumónicos, neumonitis intersticial, neumotórax, enfisema y neumomediastino. La muerte en las formas severas de Stevens-Johnson con afección al aparato respiratorio llega a presentarse en un 18% de dichos casos. (3, 6,7,13,14) En reportes aislados se han mencionado secuelas permanentes en vías respiratorias. (34)

Cuando el daño en la piel es severo y muy extenso en el Eritema -

Multiforme Mayor, las complicaciones a nivel cutáneo pueden ocurrir. En ocasiones severas puede haber desprendimiento de las uñas, y aparición de nevos eruptivos, aunque esto es poco usual. El cuadro puede tomar el patrón de un daño extenso y evolucionar a una necrosis epidérmica tóxica o Síndrome de Lyell con lo cual el pronóstico empeora. La mortalidad en estos casos llega a ser de un 50% de todos los cuadros de eritema que evolucionan a esta entidad y va en relación al porcentaje de la piel lesionada, necesitando ser valorado como paciente que sufre quemaduras. Las principales causas de muerte son el desequilibrio hidroelectrolítico y la sepsis. (2,3,5,6,7) La mortalidad general se calcula entre 6% y 25% lo cual es secundario a las complicaciones o proceso infeccioso agregado (2,18,7).

Hallazgos de laboratorio

Las pruebas rutinarias de laboratorio efectuadas en pacientes con Eritema Multiforme no son diagnósticas. Se han efectuado estudios en los pacientes con esta patología para observar cambios mínimos. (6) La hemoglobina y las células rojas son normales en comparación con la población normal. La cuenta leucocitaria puede encontrarse con mínima elevación pero dentro de límites normales (promedio de $9,000 \text{ mm}^3$) con aumento del porcentaje de neutrófilos y eosinófilos, pero no de linfocitos. La velocidad de sedimentación globular por el método de Westergren se encuentra ligeramente elevada (promedio de 29mm/hr) en los pacientes con Eritema Multiforme. En algunos estudios se ha observado que pueden tener disminución de los niveles de complemento, sobre todo de C3, sin embargo esto no está plenamente demostrado. (29)

Existen varias publicaciones donde se ha observado que en la gran mayoría de los pacientes con Eritema Multiforme Menor tienen anticuerpos contra el virus del herpes simplex ya sea en los que tenían antecedente de cuadro clínico recurrente o en muchos otros pacientes del mismo tipo con factor precipitante desconocido (21,22,23)

Características Histopatológicas

Los cambios patológicos en las lesiones tempranas es la acumulación de células mononucleares (linfocitos e histiocitos) alrededor de los vasos sanguíneos de la dermis superior. Edema celular endotelial puede ser observado en fases tempranas. Los neutrófilos, eosinófilos o basófilos pueden estar presentes pero ellos no representan una fase más temprana ni una parte principal del infiltrado inflamatorio perivascular. Los cambios perivasculares pueden ser el único hallazgo en las máculas y pápulas de los pacientes con Eritema Multiforme. (6,17,27)

El segundo hallazgo característico en el Eritema Multiforme es el daño epidérmico y puede tomar varias formas. Puede existir degeneración -hidrópica de las basales y necrosis individual de queratinocitos, produciendo cuerpos eosinofílicos condensados, lo cual representa formas comunes de daño epidérmico. Cuando se acumula líquido entre la epidermis, el sitio mas usual es a lo largo de la capa de células basales dañadas, produciendo así una ampolla subepidérmica con queratinocitos en el techo de la misma. Todo el techo entero que cubre dicha ampolla puede estar necrótico. Edema intercelular y degeneración de los queratinocitos superiores en la epidermis puede llevar a ampollas intraepidérmicas multilobuladas. Exocitosis de linfocitos, histiocitos y neutrófilos puede también ser ob-

servada. Dicho daño epidérmico en el Eritema Multiforme es particularmente intenso en el centro de las clásicas lesiones en "diana". Cambios necróticos similares en los queratinocitos se pueden observar en pacientes con el cuadro clínico de Necrosis Epidérmica Tóxica. En estos pacientes el cambio inflamatorio es mínimo en comparación con la necrosis epidérmica tan marcada. (5,6,17,27)

Existen dos hallazgos histopatológicos que de ninguna manera se presentan en el Síndrome de Eritema Multiforme en sus dos formas. Uno de ellos es la presencia de grandes números de neutrófilos como infiltrado inflamatorio temprano; y el otro una verdadera vasculitis leucocitoclástica con neutrófilos en las paredes de los vasos sanguíneos. Se deben hacer en esos casos otras consideraciones diagnósticas como una vasculitis de vasos pequeños, un Síndrome de Sweet o un Síndrome de Behcet. (6)

La examinación con inmunofluorescencia de las biopsias en el Eritema Multiforme ha sido de valor primario para descartar otras entidades diagnósticas por medio de hallazgos diagnósticos, como con la dermatitis herpetiforme o pénfigo buloso. Con examinación cuidadosa de la biopsia, particularmente en las fases tempranas de las lesiones del Eritema Multiforme, se pueden observar gránulos de IGM o de complemento (C 3) en los vasos superiores de la dermis. Gránulos de C3 a lo largo de la unión dermo epidérmica es hallazgo frecuente. En varios estudios recientes se ha observado que solo se encuentra C3d en dichas lesiones y hay ausencia de C1q y C4, lo cual sugiere activación de la vía alterna del complemento. (17,20,21,22,23,28,29) Los cambios histopatológicos de las lesiones mucosas son similares a los de la piel. La mucosa no mantiene intactas las ampollas las cuales rápidamente erosionan.

DIAGNOSTICO

Hasta que existan marcadores específicos o mejores criterios de diagnóstico, tomaremos en cuenta los criterios preliminares de Huff y Weston (6) como orientadores al diagnóstico de Eritema Multiforme. (Tabla IV)

TABLA IV. Criterios preliminares en el diagnóstico de Eritema Multiforme.

PARAMETRO	EM MENOR	EM MAYOR
Curso	Agudo, autolimitado o episódico.	Igual a la forma menor
Duración	De 1 a 4 semanas	De 1 a 6 semanas
Lesiones de la piel	Simétricas, lesiones redondas eritematosas que duran cuando menos 7 días	Igual a la forma menor
Evolución de las lesiones	Cambios concéntricos de color mínimo en algunas lesiones	Igual a la forma menor
Mucosas afectadas	Ausentes o limitadas a la mucosa oral	Severa, afectando cuando menos dos superficies mucosas.
Histopatología	"Compatible" (infiltrado mono nuclear sin vasculitis leucocitoclástica)	Igual a la forma menor

La separación de Eritema Multiforme en Mayor y Menor permite a la forma clásica descrita por Hebra caracterizada por lesiones cutáneas y leve a moderada afección general, ser clasificada como Menor; y la forma -- más severa o síndrome de Stevens-Johnson, con mayores lesiones cutáneas y más afección general y de mucosas, clasificarla como Mayor.

Estos criterios describen un síndrome autolimitado o episódico, -- cutáneo o mucocutáneo, caracterizado por distribución simétrica de lesiones evolutivas, permitiendo la inclusión de casos con recurrencias frecuentes, así como aquellos con marcada afección mucocutánea.

El requisito de lesiones fijas, se necesita para excluir aquellos casos transitorios, tales como urticarias. Y el requisito de lesiones redondeadas de la piel excluye erupciones maculopapulares producidas por -- drogas o exantemas virales. Los hallazgos histopatológicos no siempre son suficientes para el diagnóstico de Eritema Multiforme; así pues el requisito inicial es que la biopsia sea "compatible" con Eritema Multiforme. - Los casos con biopsia caracterizada por infiltrados prominentes de neutrófilos o franca vasculitis leucocitoclástica deberán ser excluidos. La distinción primaria entre Eritema Multiforme Mayor y Menor, será la duración del cuadro clínico, la severidad y extensión de las lesiones y principalmente el daño o afección a las mucosas, aclarando que si existe mas de - una mucosa afectada, será catalogado como Eritema Multiforme Mayor.

Los casos que concuerden con algunos de los parámetros anteriores pero que su evolución sea crónica, durando mas de 2 meses y que no tengan curso episódico, deben excluirse del diagnóstico de Eritema Multiforme. -- También se excluirán aquellas patologías que estén caracterizadas por un proceso inflamatorio de mucosas, pero sin afección a la piel, pues las lesiones en ésta superficie es el " sine qua non " para el diagnóstico de Eritema Multiforme. (6)

El diagnóstico diferencial del Eritema Multiforme Menor debe hacerse con urticarias, exantemas virales, sífilis secundaria, enfermedad - de Still y vasculitis alérgicas. (2)

El diagnóstico diferencial del Eritema Multiforme Mayor debe efectuarse con las patologías enlistadas en la Tabla V.

TABLA V. Diagnóstico diferencial del Síndrome de Stevens-Johnson.

PÉNFIGO VULGAR
PÉNFIGO BULOSO
ERUPCIÓN BULOSA POR DROGAS
SÍNDROME DE LYELL
SEPTICEMIA CON BULAS

Los desórdenes que mas confunden el diagnóstico son: Pénfigo Vulgar, pénfigo buloso, síndrome de Lyell y la erupción bulosa secundaria a drogas.

Una cuidadosa historia clínica y exploración física minuciosas, - así como los hallazgos histológicos y por inmunofluorescencia, son datos suficientes para diferenciar ambas formas de pénfigos con el Síndrome de Stevens-Johnson. Las bulas fijas secundarias a drogas, generalmente tienen menos afección mucosa que el Eritema Multiforme Mayor; y el Síndrome de Lyell, puede diferenciarse por la gran extensión de necrosis epidérmica y la afección sistémica más severa. (2)

TRATAMIENTO

Para iniciar el tratamiento, si es posible, debe retirarse el con
tacto con el factor precipitante. Generalmente el Eritema Multiforme Me--
nor requiere mínimo tratamiento en la mayoría de los casos. Este estará -
encaminado a mejorar la sintomatología general como malestar, fiebre, pru--
rito en las lesiones, etc. En caso que el ataque al estado general y la -
afección mucosa fuera muy intensa, sin llegar a considerarse como Eritema
Multiforme Mayor, puede iniciarse manejo con glucocorticoides a dosis de_
1mg por Kg de peso de prednisona durante 2 o 3 semanas. (2.6)

En el caso del Eritema Multiforme Mayor, el tratamiento es un po--
co más difícil y requiere manejo médico intensivo. La hospitalización se_
recomienda siempre, ya que las elevadas temperaturas y los altos requeri--
mientos de líquidos, ameritarán hidratación parenteral. Si existe gran --
cantidad de tejido necrótico y denudación de la epidermis, será mejor pro--
porcionar aislamiento al paciente para prevenir probables procesos infec--
ciosos. El manejo de éstos pacientes es muy similar al que requieren los_
pacientes con quemaduras extensas. (32)

Es imperativo el adecuado control en la administración de liqui--
dos, electrolitos e ingesta calórica, ya que como mencionamos anteriormen--
te, el paciente puede caer en deshidratación por los elevados requerimien--
tos hídricos. Si el paciente tiene afección oral severa, la ingesta caló--
rica se verá disminuida, para lo cual requerirá un aporte calórico sufici--
ente, ameritando en ocasiones de alimentación parenteral. Debe efectuar_
se diariamente balance de ingresos/egresos, y control por medio del labo--

ratorio de electrofíto séricos, hemoglobina y hematocrito. (7)

Las lesiones bulosas extensivas de la piel requerirán manejo similar al de las quemaduras. Se pueden utilizar compresas húmedas para cubrir la piel, así como el uso de antisépticos del tipo de la sulfadiazina de plata y lidocaína. Debe evitarse el contacto con la piel a cualquier substancia tóptica que contenga alcohol. Los injertos raramente llegan a ser necesarios. Se puede utilizar la vaselina para prevenir el agrietamiento de la piel. Las dolorosas lesiones de la mucosa oral, deben ser tratadas con una cuidadosa desbridación y aplicación de peróxido de hidrógeno a dilución del 50%. Para el prurito en la cavidad oral, una solución con agua tibia en compresas húmedas, más el uso de un antihistamínico por vía oral, como la difenhidramina antes de dormir, pueden proveer cierta comodidad al paciente. (7,32) En pacientes con denudación importante de la piel, algunos autores han ensayado el uso de placentas como protector local. (9) sin embargo, no existen aún estudios estadísticamente significativos para aseverar la efectividad de esta medida.

Un aspecto muy importante es el cuidado que debe ponerse a las lesiones de la mucosa ocular. Siempre deberá solicitarse colaboración del servicio de oftalmología para el adecuado monitoreo de las lesiones y así prevenir complicaciones. Debe mantenerse una lubricación adecuada de las conjuntivas para evitar progresión hacia la queratosis de la misma y subsecuentemente opacificación corneal; se utilizan ungüentos y gotas tópicas lubricantes e incluso se han llegado a utilizar lágrimas sintéticas. (15) Si existen complicaciones tempranas del tipo de las sinequias conjuntivales, debe efectuarse separación quirúrgica de las conjuntivas por me-

dido de tarsorrafias. Como medida preventiva de estas complicaciones, puede ser útil una práctica medida que consiste en separar las conjuntivas tarsal y bulbar con el extremo romo de un termómetro 3 veces al día más el uso adecuado de los lubricantes tópicos. Muchos oftalmólogos utilizan esteroides locales, a pesar de la observación de que estos disminuyen el grosor de la córnea y pueden predisponer a la perforación corneal; sin embargo, ésta complicación no es muy frecuente y la utilización de los esteroides para limitar el daño está bien justificada. (2, 15, 33)

Otro aspecto muy controvertido desde hace ya varios años, es la utilización sistémica de los glucocorticoides. Varios autores comentan que el uso de estos puede conllevar al paciente a la adquisición de infecciones severas; sin embargo se ha observado que la morbi-mortalidad no ha variado desde la introducción de estos. Si bien es cierto que hasta la fecha no existen estudios controlados que respalden su uso, se sugiere que administrarlos de una manera temprana, disminuirá el daño tisular. El consenso general es la utilización de prednisona a una dosis de 1 a 2 mg por kilogramo de peso durante 3 a 4 semanas, hasta el inicio de la remisión de las lesiones. (2, 6, 7, 32) Incluso Sutheimer y colaboradores (18) reporta que en pacientes con Eritema Multiforme Mayor secundarios a infección por *Mycoplasma pneumoniae*, es segura la administración de los esteroides sin propiciar generalización de la infección.

Los pacientes con el Síndrome de Stevens Johnson pueden desarrollar procesos infecciosos agregados e incluso sepsis, a partir de las lesiones de la piel o de las mucosas. Por tal motivo se recomienda el monitoreo adecuado de las lesiones, solicitando cultivos a varios niveles. En el caso de sospecha de algún proceso infeccioso, se recomienda iniciar

empíricamente terapia antimicrobiana hasta tener los reportes de cultivos. Se recomienda iniciar con penicilinas resistentes a la beta lactamasa o alguna cefalosporina.

El paciente por lo general requerirá medicación para mejorar la sintomatología general. Sin embargo debe elegirse un compuesto que no con tenga salicilatos o fenilbutazonas, pues estos están implicados dentro de los factores predisponentes.⁽⁷⁾

MATERIAL Y METODOS

En el presente estudio retrospectivo se revizan los pacientes - que ingresaron al servicio de Medicina Interna durante el período comprendido entre 1983 y 1987 del Hospital Central Norte de Concentración Nacional de PEMEX. Se incluyen en el estudio a todos aquellos pacientes que - fueron egresados del servicio con diagnóstico de Síndrome de Stevens-Johnson o Eritema Multiforme Mayor.

Se observará edad, sexo, antecedente de ingesta de medicamentos, procesos infecciosos previos, modo de inicio, evolución intrahospitalaria y complicaciones, medidas generales y específicas en el manejo, medicamentos administrados, estudio histopatológico, inmunofluorescencia, estudios radiográficos, estudios de laboratorio, cultivos, anticuerpos antivirales y complemento sérico.

Posterior a la observación de las variables anteriormente mencionadas, en base a los criterios preliminares de Huff y Weston se verificará si es válido el diagnóstico de Eritema Multiforme Mayor, en el caso contrario se excluirá dicho caso.

RESULTADOS

Durante el período comprendido entre 1983 y 1987, se egresaron del servicio de Medicina Interna un total de siete pacientes con diagnóstico de Eritema Multiforme Mayor o Síndrome de Stevens-Johnson. Uno de los pacientes que se egresó a principios de 1985 se excluyó del estudio, ya que según las variables observadas en base a los criterios preliminares ya mencionados anteriormente, no es válido el diagnóstico de Eritema Multiforme. En total entonces se incluyen seis pacientes con Eritema Multiforme Mayor. La tabla VI nos muestra los casos por año y la incidencia anual promedio.

TABLA VI. Casos por año e incidencia anual promedio del síndrome de Stevens-Johnson en el Hospital Central Norte de PEMEX.

AÑO	CASOS
1983	-
1984	-
1985	2
1986	3
1987	1
TOTAL:	Incidencia promedio .07% 6 casos

Como podemos observar, durante los años de 1983 y 1984 no hubo ningún paciente con esta patología, presentándose la mayoría de nuestros casos durante 1985 y 1986. En base a un promedio de 1.2 pacientes por año y 1630 pacientes que ingresan anualmente al servicio, calculamos una incidencia de .07% en este hospital.

A continuación mencionaremos brevemente un resumen de cada uno de los casos clínicos con diagnóstico de Síndrome de Stevens-Johnson.

CASO # 1

Ingresó paciente masculino de 74 años de edad con diagnóstico inicial de Urticaria probablemente secundaria a medicamentos. En sus antecedentes tenía un cuadro de Herpes Zoster 8 meses antes de su ingreso actual con afección de la cara, principalmente a nivel de la rama superior del nervio trigémino del lado derecho. La paciente tiene como secuela neuralgia de dicho nervio. Hace un mes amerita denervación quirúrgica de dicha rama y se le administró aminotriptilina, salicilatos y nalbufina. La paciente inicia su cuadro 48 hs antes de su ingreso presentando la aparición de eritema maculo-papular, apareciendo primero en cuello y tronco -- con mínima afección en las extremidades, poco pruriginosas y acompañado de cefalea y malestar general. A la exploración física tenía signos vitales normales, se observaba a nivel de tegumentos un rash maculo-papular con lesiones que variaban entre .5cm y 1 cm, distribuidas principalmente en cara, cuello, tronco y en menor intensidad en extremidades. En el laboratorio de ingreso solo cabe destacar en la biometría hemática una leucocitosis de 13,000 con desviación a la izquierda y en el exámen general de orina leucocituria y bacteriuria. Al siguiente día las lesiones de la piel evolucionaron algunas hacia vesículas y ampollas, afectando también las mucosas conjuntival y oral, donde aparecieron pequeñas ulceraciones puntiformes fácilmente sangrantes. Entonces se efectuó el diagnóstico de Eritema multiforme probablemente secundaria a la administración de medicamentos analgésicos. Se inició manejo con esteroides a base de metilprednisolona,

y antibióticos del tipo de la ampicilina para infección agregada de vías_ urinarias de donde se cultivó Kleibsiella penumoniae. Las lesiones de la mucosa ocular se manejaron con lavados cuidadosos y administración de gotas - de cloranfenicol. La cavidad oral solo con lavados con agua tibia y las de la mucosa uretral con aseo diario. El paciente evolucionó rápidamente hacia la mejoría con remisión de las lesiones y egresandose a los 19 días,- iniciandose reducción progresiva del esteroide y egresandose con predniso na una semana más. No hubo mas complicaciones ni recurrencia del cuadro.

CASO # 2

Ingreso paciente femenino de 44 años de edad con diagnóstico de_ probable eritema tóxico a descartar vasculitis por medicamentos. Un mes_ antes de su ingreso se le diagnosticó neuralgia del trigémino para lo - cual se le administró difenilhidantoína y carbamazepina. Una semana an-- tes de su ingreso al hospital presenta la aparición súbita de eritema ini_ cialmente macular que rápidamente se hizo papular, en practicamente todas las zonas de la piel, respetando cráneo, palmas de las manos y región - plantar. Refiere como sintomatología agregada febrícula y malestar gene-- ral. A la exploración física se observa máculas y pápulas que tienden a - confluir en todo el cuerpo, no hay vesículas. En la cara se observa afec-- ción a la mucosa oral con ulceraciones sobre los labios que fácilmente -- sangran y forman costras hemáticas. La mucosa conjuntival tenia hiperemia importante, con mínima secreción amarillenta. Las mucosas de los genita-- les estaban respetadas. En los exámenes de laboratorio solo se observó -- leucocituria con bacteriuria a los 3 días de su ingreso pues el previo -- fué normal, cultivandose E.Coli y manejandose con ampicilina. Se decidió

iniciar manejo con esteroides. A las 3 semanas inicia la remisión del cuadro. El reporte de la biopsia es un infiltrado inflamatorio de tipo mononuclear observandose linfocitos alrededor de los vasos superiores de la dermis. La paciente se egresó a las 3 semanas con las lesiones en mínima actividad. No hubo más complicación y suspendió el manejo esteroide a los 30 días.

CASO # 3

Se trata de masculino de 28 años de edad quien ingresa al servicio con diagnóstico de Síndrome de Stevens-Johnson. Hace 1 mes presenta traumatismo craneoencefálico con pérdida prolongada del estado de conciencia, por lo que se le administró difenilhidantoína. Dos días antes de ingresar al hospital inicia su cuadro actual con un rash fino maculopapular eritematoso en la cara anterior del tórax, el cual rápidamente generaliza a toda la piel. Al día se agrega edema de la mucosa labial y ulceraciones que sangran fácilmente. A su ingreso presentaba fiebre de 39 grados. En la piel presentaba eritema maculo-papular en todo el cuerpo con tendencia a confluir, se observaban algunas lesiones con tendencia a cambiar de color sin llegar a presentar lesiones en iris o en diana. En la cara las conjuntivas estaban hiperémicas con secreción amarillenta. Se observaban costras hemáticas en los labios, con ulceraciones en toda la mucosa oral fácilmente sangrantes. Se observaba también en la mucosa del pene algunas lesiones papulares dolorosas. El laboratorio reportaba leucocitos de 9800 con neutrofilia. Se decide en esos momentos iniciar con esteroides y antibiótico de amplio espectro del tipo de penicilina cristalina. Se administraron gotas oculares con cloranfenicol y se efectuaron lavados a este ni

vel y en la mucosa oral con lavados a base de agua tibia y bicarbonato. - Evoluciono tórpidamente por evolucionar practicamente en todo el cuerpo a lesiones ampollosas, presentando algunas zonas con denudación epidérmica_ sobre todo en la cara posterior del tórax. El paciente requirió manejo -- con albúmina por pérdidas de líquidos y proteínas. El laboratorio muestra una elevación leucocitaria hasta 17,200 y se logra cultivar en espectora- ción estafilococco dorado, por lo cual se cambia el manejo a dicloxacili- na y gentamicina. El exámen general de orina tiene levaduras por lo que - también se agrega ketoconazol. Las lesiones de la piel se impetiginizan - sobre todo en una zona pequeña del tórax posterior donde se cultiva esta- filococo y E. Coli. El paciente evoluciona favorablemente y las lesiones_ inician remisión la 3era semana durando el cuadro en total cinco semanas_ sin secuela alguna. La biopsia se reportó como compatible con el diagnós- tico inicial. Se egresó a las 5 semanas ya sin manejo esteroide.

CASO # 4

Se ingresó femenino de 46 años de edad, con antecedente de ser - diabética de 2 años de evolución, la cual habia cursado con manifestacio- nes frecuentes de polineuropatía, para lo cual, un año antes inició mane- jo con carbamazepina para dicho cuadro presentando reacción urticariforme aparentemente al medicamento, el cual fue suspendido y controlando el cua- dro con antihistamínicos. La paciente nuevamente es manejada con carbama- zepina y un día después de la ingesta inicia con fiebre hasta 40 grados,- ataque al estado general, artralgias y aparición de lesiones maculopapula- res eritematosas, pruriginosas, en todo el cuerpo por lo cual se ingresa_ con diagnóstico de urticaria por medicamentos. A la EF se observó taqui- cárdica, con fiebre de 38.5, observandose en toda la piel lesiones maculo

papulares, eritematosas, con cambios concéntricos de color, catalogándose como lesiones en diana, respetando cuero cabelludo. En la cara se observa la mucosa conjuntival hiperémica y la mucosa faríngea igual sin secreciones. En el laboratorio solo se observa leucocituria, hemoglobinuria y bacterias. Se inicia manejo con cefalotina y se toma biopsia de piel con inmunofluorescencia. Al día siguiente se incrementa el cuadro febril y aparecen lesiones ulcerosas en la cavidad oral y en la mucosa de los labios con sangrado fácil, muy dolorosas. Refiere también dolor ocular, presentando secreción amarillenta a dicho nivel. Se observa también afección a nivel de la mucosa vaginal. Se decide manejo con esteroides, agregando también gotas oculares de cloranfenicol. Se cultiva en orina *E. Coli* y *Es*tafilococo dorado en farínge. Las lesiones tienden a progresar a vesículas y algunas ampollas. Evoluciona con descontrol de su diabetes durante algunos días, pero posteriormente tiende a la mejoría. El cuadro inicia remisión a las 3 semanas y se egresa en la cuarta semana cuando las lesiones ya prácticamente han desaparecido. La biopsia se reporta compatible con Eritema Multiforme Mayor. Se continúa manejo esteroide por 2 semanas a dosis de reducción y se egresa sin complicación ni recurrencia.

CASO # 5

Ingresó femenino de 17 años de edad con diagnóstico inicial de Síndrome de Stevens-Johnson. Inicia su cuadro 3 semanas antes de ingresar al hospital, presentando sintomatología de un cuadro gripal, para lo cual se le administraron antiinflamatorios del tipo de naproxén sódico, vasoconstrictor nasal y un aerosol faríngeo que contenía cortisona, polimixina, neomicina y bacitracina sin evolución favorable. Dos semanas después apa-

FIGURA 1. Fotografia del paziente del caso # 5.



recen máculas eritematosas en región de la cara y extremidades, las cuales rápidamente progresan a pápulas y a algunas vesículas. Refiere también dolor faríngeo y en la mucosa oral, presentando ulceraciones sangrantes muy dolorosas. Cuatro días previos al ingreso nota ardor ocular con presencia de secreción amarillenta mas fiebre de 38 grados y ataque importante al estado general con mialgias y artralgias. Para esta sintomatología recibió también manejo durante 5 días con dipirona y trimetropim-sulfametoxazol después de la aparición de las lesiones. A la exploración física se encuentra con temperatura de 37.8, se observan lesiones eritematosas maculopapulares en región malar, en las extremidades y algunas en el tronco en menor intensidad. Estas lesiones presentan cambios típicos concéntricos de color, con vesículas centrales, siendo catalogadas como lesiones en diana. Se observa hiperemia importante de la mucosa conjuntival con secreción amarillenta, hay costras hemáticas en la boca, con ulceraciones en practicamente toda la mucosa oral y en la región vulvar y perineal. Se observaron también algunas lesiones ulcerosas pequeñas en la mucosa nasal y del conducto auditivo externo. En el laboratorio se reporta de interés una amilasa de 1547, la cual se sospechó que fuera por afectación a nivel de glándulas salivales y parótidas. Se reportó también leucocituria, hemoglobinuria y bacterias. Se decide iniciar manejo con Dicloxacilina y amikacina. Se decide también cubrir con ketoconazol y se inician esteroides a base de metilprednisolona. Se aislaron en los cultivos de espectoración estafilococo dorado, y en orina E. Coli. Se reportó biopsia de piel compatible con infiltrado mononuclear alrededor de los vasos de la dermis superior, con algunas bulas dermo-epidérmicas. La inmunofluorescencia fue positiva para C3 y para IGM, IGG e IGA. El complemento séri-

co se reportó dentro de límites normales, pero se reporta elevación de inmunoglobulina M. Se reportaron también anticuerpos contra citomegalovirus positivos en forma significativa. La paciente evolucionó satisfactoriamente con remisión de las lesiones a la 4a semana de manejo esteroide. Realmente no fue posible atribuir a algún factor precipitante este cuadro.

CASO # 6

Se trató de paciente femenino de 65 años de edad quién ingresó - con diagnóstico inicial de Síndrome de Stevens-Johnson. Tiene como antecedente de interés ser portadora de osteoartrósis desde hace 10 años, para lo cual recibe piroxicam . Inicia su cuadro 6 días antes de su ingreso - con cuadro faríngeo e hipertermia no cuantificada, acudiendo a facultativo que administra fosfomicina, administrándose solo 2 dosis. La paciente refiere agregarse ardor ocular y disuria, presentando al siguiente deterioro en sus condiciones generales y la aparición de rash eritematoso maculopapular, el cual inicia en tronco y posteriormente se generaliza -- principalmente a cara y extremidades superiores. Refiere también ardor ocular con secreción amarillenta. A la exploración física se observan lesiones redondeadas menores de 1 cm, con cambios concéntricos de color catalogándose como lesiones en diana, que afectaban toda la piel incluyendo el cuero cabelludo. Las conjuntivas hiperémicas con secreción amarillenta, - la cavidad oral con costras hemáticas en la mucosa labial y ulceraciones puntiformes en la lengua, paladar y carrillos. En los genitales se observaron hiperemia de la mucosa vulvar con algunas úlceras pequeñas con formación de pseudomembranas. También existía hiperemia en la mucosa perineal con escasas ulceraciones. En los exámenes de laboratorio se observa eleva

ción de azoados, con creatinina de 6 y urea de 205. Existía también leucocituria, iniciándose manejo con cefotaxima. Se inicia esterolide con prednisona y se toma biopsia con inmunofluorescencia. Se aísla en orina Kleibsiella y se continúa mismo manejo antibiótico. Fue valorada por oftalmología que recomienda aseos frecuentes, administración de lubricantes y separación frecuente de las conjuntivas tarsal y bulbar. Los azoados tienden a normalizarse y se considera que cursó con una insuficiencia renal aguda de origen pre-renal. La paciente inicia la remisión de sus lesiones a la cuarta semana, evolucionando con secuelas a nivel de la mucosa ocular, -- con sinequias conjuntivales y despulimiento corneal. Ameritó manejo quirúrgico con tarsorrafias. La biopsia mostró compatibilidad con el diagnóstico inicial, con positividad para inmunofluorescencia de C3 e IGM. se reportaron anticuerpos antiherpes positivos. Se egreso a las 5 semanas sin mas complicaciones.

En la tabla VII observamos los resultados epidemiológicos de los casos comentados. No hubo ninguna preferencia por algún grupo etario, ya que ésta tuvo variación entre los 17 años la mínima a 74 años la máxima.- Con respecto al sexo 4 pacientes fueron femeninos y solo dos del sexo masculino. En 4 casos se atribuyó a la ingesta de medicamentos como la probable etiología y en los otros dos casos no fue posible definir con seguridad la causa. Con respecto a la aparición estacional, 3 casos se presentaron durante el otoño, dos en verano y uno en invierno. No hubo ninguna recurrencia y tampoco ningún fallecimiento.

La tabla VIII nos muestra un resumen de las características clínicas que mostraron nuestros 6 casos durante su estado patológico.

TABLA VII. Resultados Epidemiológicos.

PARAMETRO	CASO # 1	CASO # 2	CASO # 3	CASO # 4	CASO # 5	CASO # 6
Edad	74	44	28	46	17	65
Sexo	M	F	M	F	F	F
Etiología	medicam.	medicam.	medicam.	medicam.	?	?
Estación del año	otoño	otoño	invierno	verano	otoño	verano
Recurrencia	-	-	-	-	-	-
Mortalidad	-	-	-	-	-	-

TABLA VIII. Resultados; evolución clínica.

PARAMETRO	CASO # 1	CASP # 2	CASO # 3	CASO # 4	CASO # 5	CASO # 6
S. Prodrómico	-	-	-	-	C. Gripal	C.Faríngeo
Morfología de la lesión	Eritema macu- lopapular	Igual	Igual	Igual + lesiones en "diana"	Igual + lesiones en "diana" vesículas ampollas	Igual + lesiones en "diana"
Distribución	Cuello tronco	Generalizada	Generalizada	Generalizada	Cara, cuello extremidades	Cara tronco
Mucosas Afectadas	Conjuntivas Oral Genitales	Conjuntivas Oral	Conjuntivas Oral Genitales	Conjuntivas Oral Genitales	Conjuntivas Oral Genitales Nasal Oídos	Conjuntivas Oral Genitales
Síntomas Generales	Cefalea Malestar	Febrícula Malestar	Fiebre Malestar Artralgias Mialgias	Fiebre Malestar	Fiebre Malestar Artralgias Mialgias Postración	Fiebre Cefalea
Duración	19 días	3 semanas	5 semanas	4 semanas	4 semanas	5 semanas

Continua.....

TABLA VIII. continuación.....

PARAMETRO	CASO # 1	CASO # 2	CASO # 3	CASO # 4	CASO # 5	CASO # 6
Evolución de las lesiones	Generaliza y resolución	Resolución	Vesículas Ampollas Denudación Resolución	Vesículas Ampollas Denudación Resolución	Denudación Resolución	Vesículas Ampollas Resolución
Complicación	Inf. vías urinarias	Inf. vías urinarias	Conjuntivitis hipovolemia Impetiginiza	Inf. vías urinarias Conjuntivitis Faringitis	Inf. vías urinarias Faringitis	Inf. vías urinarias Conjuntivitis Faringitis Insuf. renal Sinequias conjuntivales Opacificación Corneal.

Dos de nuestros pacientes cursaron con sintomatología prodrómica, uno con un cuadro gripal y el otro con molestias faríngeas. Cinco de los pacientes tuvieron lesiones iniciales caracterizadas por eritema maculopular y únicamente el caso # 5 inició con ampollas y vesículas. La mitad de los pacientes mostró lesiones en diana. Únicamente dos pacientes no de sarrollaron vesículas y ampollas. Cuatro pacientes presentaron afección a 3 mucosas diferentes, sinodo ellas la conjuntiva, mucosa oral y mucosa de genitales; uno solo tuvo afección a mucosa conjuntival y oral; y el último tuvo afección a múltiples superficies, incluyendo ojos, oídos, nariz, mucosa oral y genitales. Cuatro pacientes presentaron síntomas sistémicos caracterizados por fiebre y prácticamente todos presentaron ataque al estado general. Dos pacientes mostraron denudación importante de la piel. - Todos los casos presentaron remisión de las lesiones y curaron practicamente sin dejar secuelas; el tiempo de la remisión fue muy variable dependiendo prácticamente de la severidad de cada caso. Las complicaciones fue ron variadas, 5 pacientes desarrollaron infección de vías urinarias, 3 ca sos cursaron con faringitis, 3 presentaron conjuntivitis bacteriana y uno de ellos desarrolló sinequias conjuntivales y opacificación corneal. Un paciente presentó hipovolemia y el otro insuficiencia renal de origen pre renal.

La tabla IX nos muestra los resultados en relación a los exámenes de laboratorio, el reporte histopatológico, inmunofluorescencia y el mane jo médico que recibió cada uno de los pacientes. Dos pacientes mostraron alteraciones en la cuenta leucocitaria al ingreso, uno de ellos en el exá men general de orina, otro en relación a los azoados y uno mas con amila-

TABLA IX. Resultados. Estudios de laboratorio, histopatología, inmunofluorescencia y manejo.

PARAMETRO	CASO # 1	CASO # 2	CASO # 3	CASO # 4	CASO # 5	CASO # 6
Laboratorio	13 mil leucos. Leucocituria bacteriuria	-	9800 leucos 95% neutros	Hb en orina leucocituria bacteriuria	leucocituria bacteriuria Amilasemia IGM Anticuerpos VS citomega- lovirus.	} azoados C3 bajo IGG Anticuerpos VS Herpes
Biopsia	-	Compatible	Compatible	Compatible	Compatible	Compatible
Inmunofluorescencia.	-	Negativa	-	-	Positiva C3, IGG, IGM e IGA	Positiva C3 e IGM
Tratamiento	Esteroides Antibiótico	Esteroides Antibiótico	Esteroides Antibiótico Albumina	Esteroides Antibiótico	Esteroides Antibiótico	Esteroides Antibiótico Tarsorrafias

semia importante. A tres pacientes se les efectuaron exámenes inmunológicos; dos de ellos presentaron elevaciones de inmunoglobulinas, uno de IGM y el otro de IGG; el otro paciente resulto negativo. Los dos pacientes --mencionados presentaron anticuerpos antivirales positivos, el # 5 contra citomegalovirus y el otro, el # 6 contra el virus del herpes. Todos los pacientes tuvieron biopsias reportadas como compatibles con la patologia. A los últimos 3 casos se les efectuó inmunofluorescencia, pero solo los casos 5 y 6 se reportaron positivas para C3 e inmunoglobulinas G,M y A. Todos los pacientes recibieron manejo con esteroides y requirieron antibioterapia para diferentes procesos infecciosos agregados ya comentados. Un paciente requirió manejo con albúmina humana para resolver problema de hipovolemia e hipoproteinemia. Solo el caso #6 requirió manejo quirúrgico para liberación de sinequias conjuntivales, efectuandosele tarso-rrafia.(ver tabla IX)

DISCUSION

El Síndrome de Stevens-Johnson es una entidad englobada dentro de la categoría mayor del Eritema Multiforme. Es un cuadro inflamatorio agudo de piel y mucosas, asociado recientemente con fenómenos de hipersensibilidad. Existen innumerables causas o factores precipitantes asociados a ésta patología, sin embargo hay 3 categorías bien demostradas: las infecciones recurrentes por Herpes virus, las provocadas por medicamentos o -- drogas, y las asociadas a infecciones por Mycoplasma pneumoniae. En los casos de Stevens-Johnson analizados en este hospital, cuatro de ellos mostraron plena relación a ingesta de medicamentos; entre los que fueron -- mencionados como probable causa encontramos, salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos, antidepresivos, carbamazepina, difenilhidantoína, gotas oculares, antibióticos como penicilinas y sulfas, entre otros, como -- ya se ha reportado ampliamente en la literatura. (6,7,11,12,19,33) En los casos, los que se repitieron en dos ocasiones fue la carbamazepina y la -- difenilhidantoína. En los casos 5 y 6, no hubo una relación fuerte con la ingesta medicamentosa pues cuando recibieron medicación tenían sintomatología que podría corresponder a período prodrómico de la enfermedad. Por -- tal motivo preferimos clasificar estos dos casos como causa desconocida -- ya que aunque presentaban anticuerpos positivos contra herpes y citomegalovirus, estos pacientes no tenían relación con proceso infeccioso sugestivo con dichos virus. Por tal motivo, así como se menciona en la literatura que el 50% de los casos es de causa desconocida, estos dos pacientes quedaron clasificados de dicha manera. (6,7,18)

La incidencia observada en algunas revisiones (2,6) oscila alrede

ESTA COPIA NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

dor de menos del 1% y mayor de .01% . En nuestro hospital durante los últimos cinco años observamos una incidencia anual del .07%. El síndrome de Stevens-Johnson tiene cierta predilección por las primeras tres décadas de la vida y tiene leve preferencia por el sexo masculino; (2,7,18) sin embargo en los casos de nuestro hospital, no hubo ninguna preferencia por algún grupo etario, presentandose desde los 17 años hasta los 74; y de el total de seis casos, 4 fueron del sexo femenino y solo dos del sexo masculino. También se ha reportado leve predilección de presentación en alguna época del año, mencionandose como primavera y otoño como las mas frecuentes y sus recurrencias son mínimas. (1,2,6,7) En nuestros hallazgos 3 casos se presentaron en el otoño y practicamente no hubo recurrencias en ningún caso, lo cual corresponde con lo descrito. La mortalidad general de ésta forma mayor del Eritema Multiforme se calcula entre el 6% y 25% (2,7,18), sin embargo en nuestra experiencia no hubo ningún deceso.

Con respecto a las características morfológicas de las lesiones - esta descrito que la presentación de estas en la forma mayor pueden ser - muy variables (2,7,18); en nuestros pacientes la mayoría presentó inicialmente un rash maculopapular y 3 de ellos evolucionaron a vesiculas y ampollas; ninguno presentó necrosis masiva de la epidermis. Las lesiones en las membranas mucosas de los pacientes con Síndrome de Stevens-Johnson -- pueden ser muy amplias, y practicamente cualquier mucosa del organismo se puede afectar. En nuestros pacientes la mayoría presentó lesiones en cavidad oral, conjuntivas y en genitales, y uno presentó también extensión a oídos y mucosa nasal. (2,3,6,7,18) Los síntomas sistémicos están caracterizados por fiebre hasta 39 grados, y sintomatologia variada como mialgias y artralgias, astenia y adinamia, etc. (2,6,7.) Cuatro de nuestros pacien

tes presentaron fiebre por arriba de 38 grados, y 3 de ellos presentaron un importante ataque al estado general. La evolución de los pacientes -- con eritema multiforme mayor tiende a ser prolongada reflejando el importante ataque a la piel y mucosas, tendiendo a remitir a las 6 semanas en promedio. Nuestros pacientes evolucionaron satisfactoriamente, y la remisión se presentó en un período de tiempo mas corto; uno de ellos incluso remitió a las 3 semanas. (7,18)

Con respecto a las complicaciones y secuelas, se refiere que las mas frecuentes están relacionadas con el daño a la mucosa ocular, llegando a presentar ceguera por opacificaciones a nivel corneal, además de sinequias conjuntivales. (7,15,33) En los casos de este hospital, solo un paciente quedó con este tipo de secuelas, presentando opacificación corneal por despulimento, sin impedir la visibilidad y con sinequias conjuntivales que ameritaron manejo con tarsorrafias. Ninguno de nuestros pacientes presentó las complicaciones a otros niveles descritas por la literatura.

Los hallazgos en las pruebas de laboratorio de rutina practicamente no tienen valor como pruebas diagnósticas, se ha llegado a observar en estudios que solo suelen presentar leve elevación de la cuenta leucocitaria en un promedio de 9,000 leucocitos por mm^3 . (6,29) De nuestros pacientes, 2 tenían leucocitosis, sin embargo ambos presentaban un cuadro infeccioso de vías urinarias agregado. A nivel inmunológico hallazgos recientes han demostrado leve disminución de complemento sérico en respuesta al fenómeno de hipersensibilidad, (29) en solo tres de nuestros pacientes se determinó complemento sérico y de ellos uno tuvo niveles séricos bajos. También estos autores han encontrado elevación de inmunoglobulinas, sobre to-

do de inmunoglobulina M. De nuestros pacientes, de los 3 que se les determinó éstas, dos tuvieron elevación; uno de ellos para IGM y el otro para IGG. También se ha observado la presencia de anticuerpos contra el virus del herpes en pacientes con eritema multiforme, sobre todo en la forma menor; (21,22,23) de nuestros pacientes uno tenía elevación de estos anticuerpos, sin embargo no tenía historia clínica de recurrencias a cuadros por herpes virus, por lo cual no se le encontró asociación.

Con respecto a los hallazgos histopatológicos, se menciona que la característica principal es la presencia de un infiltrado inflamatorio de células mononucleares (linfocitos e histiocitos) alrededor de los vasos sanguíneos de la dermis superior. Puede existir daño epidérmico y la presencia de bulas dermo-epidérmicas. La presencia de un infiltrado inflamatorio a base de polimorfonucleares o una franca vasculitis leucocitoclástica, excluye el diagnóstico de Eritema Multiforme. (6,17,27) Todos nuestros pacientes presentaron las características histológicas compatibles con este diagnóstico. Se han observado recientemente hallazgos de inmunofluorescencia en los pacientes con eritema multiforme; estos consisten principalmente en presencia de C3 a nivel de la dermis, así como de inmunoglobulinas, sobre todo IGM. La ausencia de C1q y C4 sugiere activación de la vía alterna del complemento. (17,20,21,22,23,28,29) A 3 de nuestros pacientes se les efectuó estudio con inmunofluorescencia, y de ellos dos tuvieron positividad para C3 e inmunoglobulinas, uno a IGM y el otro a la IGA, IGG e IGM.

Respecto al tratamiento, la literatura en base a "ensayo y error" sugiere la utilización de glucocorticoides para disminuir la respuesta in

mune y disminuir el daño celular. Hay controversias en el uso de éstos, -
sin embargo las revisiones recientes están de acuerdo en su uso a pesar -
de no existir estudios controlados. (2,6,7,32,33) Todos nuestros pacien--
tes fueron manejados con esteroides, con una evolución satisfactoria, y -
solo a uno podríamos catalogarlo el haber tenido cuadro infeccioso agrega
do durante el uso de los mismos.

PROTOCOLO PARA ESTUDIO DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

En base a la revisión de la literatura y con las justificaciones_ descritas en los apartados con título de DIAGNÓSTICO y TRATAMIENTO, procederemos a describir de una forma ordenada el Protocolo para Estudio -- Diagnóstico y Tratamiento, que debe aplicarse a los pacientes que ingresen con diagnóstico probable de Eritema Multiforme Mayor o Síndrome de - Stevens-Johnson.

Diagnóstico

- I. Historia Clínica.
- II. Valoración médica aplicando los Criterios Preliminares de --- Diagnóstico según Huff y Weston.(TablaIV)
- III. Estudios de Laboratorio y Gabinete.
 - A. Exámenes de laboratorio.
 1. Bionetría hemática completa
 2. Química sanguínea
 3. Exámen general de orina
 4. Electrolitos séricos
 5. Pruebas funcionales hepáticas
 6. Velocidad de sedimentación globular
 7. Cultivos bacteriológicos
 - Secreción conjuntival
 - Exudado faríngeo
 - Espectoración
 - Sangre

-Orina

-Secreción de lesiones de la piel

8. Tiempo de Protrombina y Plaquetas.
 9. Inmunoglobulinas séricas.
 10. Complemento sérico: C 3, C 4, C 50.
 11. Anticuerpos antivirales.
- B. Estudios de Gabinete.
1. Teleradiografía de tórax.
 2. Placa simple de abdomen de pie y decúbito.
 3. Electrocardiograma.
 4. Biopsia de lesiones.
 5. Inmunofluorescencia del estudio histológico.

Tratamiento

I. Medidas Generales

1. Hospitalización
2. Aislamiento
3. Retirar si es posible el factor precipitante
4. Aporte hídrico y de electrolitos
 - Balance de Ingresos/egresos
 - Soluciones parenterales
 - Dieta abundante en líquidos
 - Monitoreo de hematocrito, electrolitos y hemoglobina

5. Aporte Calórico

- Dieta blanda suficiente o licuada ó
- Dieta por gastroclisis ó
- Alimentación parenteral

II. Medidas Específicas

1. Cuidado intensivo de las lesiones de la piel.

- Cubrir zonas lesionadas con compresas húmedas.
- Lavado y aplicación diaria de antisépticos del tipo de sulfadiazina de plata y lidocaína.
- Evitar sustancias que contengan alcohol.
- Aplicación tópica de vaselina para evitar agrietamientos durante la remisión de las lesiones.
- Valoración por Cirugía Reconstructiva y - Dermatología si es necesario.

2. Cuidado de las lesiones de la cavidad oral.

- Desbridación de pseudomembranas de las lesiones.
- Aplicación en éstas peróxido de hidrógeno al 50%.
- Compresas húmedas con agua tibia y
- Antihistamínicos vía oral para el prurito.
- Valoración por Otorrinolaringología si es necesario

3. Cuidados intensivos de las lesiones de la mucosa conjuntival.

- Lubricación adecuada con gotas oculares o ungüentos.
- Separación frecuente de las conjuntivas tarsal y

bulbar por medio de la parte roma de un termómetro, 2 o 3 veces al día.

-Administración de gotas con antibiótico si hay evidencia de proceso infeccioso.

-Siempre solicitar colaboración a Oftalmología.

-Valorar el uso de esteroides vía tópica.

-Separación quirúrgica de las conjuntivas por medio de tarsorrafias si es necesario.

4. Administración de esteroides sistémicos, de preferencia vía oral con prednisona a 1 o 2 mg por kg de peso, o equivalentes a otros esteroides de uso parenteral si la vía oral no se puede utilizar.
5. Iniciar manejo empírico con antibióticos de amplio espectro si hay evidencia de proceso infeccioso y -- mientras se obtienen aislamientos por cultivo.
6. Administración de medicación para mejorar la sintomatología general, evitando los compuestos con fenilbutazona y salicilatos.
7. Modificaciones según la presencia de complicaciones.

BIBLIOGRAFIA

1. HEBRA F.V. On Diseases of the Skin, including exanthema; LONDON NEW SYDENHAM SOCIETY: 1866, 1, 285-289.
2. CHANDA J. Erythema Multiforme and the Stevens-Johnson's Syndrome. --- SOUTH. MED. J. 1978, 71, 5: 566-570.
3. STEVENS AM. JOHNSON FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophtalmia. AM. J. DIS. CHILD. 1922, 24: 526-533.
4. THOMAS BA. The so-called Stevens-Johnson's Syndrome. BR. MED. J. 1950 1:1393-1397.
5. LYELL A. A toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. BR. J. DERMATOL. 1956, 68: 355-361.
6. HUFF JC. WESTON W. Erythema Multiforme: A critical review of characteristics, diagnostic criteria and causes. J. AM. ACAD. DERMATOL. 1983, 8: 765-775.
7. BRYANT B. MATHEWS BL. Stevens-Johnson's Syndrome. DRUG. INTELL.& CLIN PHARM. 1986, 20/6: 489-493.
8. ZWEIBAN B. COHEN H. Gastrointestinal involvement complicating Stevens Johnson's Syndrome. GASTROENTEROLOGY. 1986, 91/2: 469-474.
9. PRASAD JK. Use of amnion for the treatment of Stevens-Johnson's Syndrome. J. TRAUMA. 1986, 26/10: 945-946.
10. CROSBY S.S. Management of the Stevens-Johnson's Syndrome. CLIN. PHARM 1986, 5/8: 682-689.
11. CURLEY RK. Stevens-Johnson's Syndrome due to tetracyclines. A case report (doxycycline) and review of the literature. CLIN. EXP. DERMATOL. (UK). 1987, 12/2:124-125.

12. COOK G.C. Fatal Stevens-Johnson's Syndrome with fansidar and cloroquine. J. INFECT. (UK). 1987, 14/1: 92.
13. VIRANT ES. Multiple pulmonary complications in a patient with Stevens Johnson's Syndrome. CLIN. PEDIATR. (Phila). 1984, 23: 412-414.
14. NATHAN H. Stevens-Johnson's Syndrome. 23 cases and their otholaryngologic significance. LARYNGOSCOPE. 1975, 85: 1713-1724.
15. ARISTIKAITIS MJ. Ocular aftermath of Stevens-Johnson's Syndrome. Review of 33 cases. ARCH. OPHTHALMOL. 1973, 90: 376-380.
16. BRITZ H. Eritema Multiforme recurrenente y herpes genital tipo II, JAMA 1975, 233: 812-813.
17. HOWLAND W. Erythema Multiforme: clinical, histopathologic and immunologic study. J. AM. ACAD. DERMATOL. 1984, 10: 439-446.
18. SONTHEIMER RD. Stevens-Johnson's Syndrome associated with mycoplasma pneumoniae infection. ARCH DERMATOL. 1978, 114: 241-244.
19. BLANCHINE JR. Drugs as etiologic factors in the Stevens-Johnson's Syndrome. AM. J. MED. 1968, 390-405.
20. KAZMIEROWSKI JA. Erythema Multiforme: Immune complexes vasculitis of the superficial cutaneous microvasculature. J. INVEST. DERMATOL. 1980 74: 368-371.
21. KAZMIEROWSKI JA. Herpes simplex antigen in immune complexes of patients with erythema multiforme. JAMA. 1982, 247: 2547-2550.
22. WUEPPER KD. Immune complexes in erythema multiforme and the Stevens - Johnson's Syndrome. J. INVEST. DERMATOL. 1980, 74: 368-371.
23. GRIMWOOD RONALD. Complement disposition in the skin of patients with herpes associated erythema multiforme. J. AM. ACAD. DERMATOL. 1983, - 9: 199-203.

24. ROBERT E.K. Stevens-Johnson's Syndrome due to Mycoplasma Pneumoniae - In an adult. AM. J. MED. 1985, 79: 541-544.
25. HUFF JC., WESTON W. The photodistribution of Erythema Multiforme. -- ARCH. DERMATOL. 1980, 116: 447.
26. KEIL H. Erythema Multiforme Exudativum : A clinical entity associated with systemic features. ANN. INTER. MED. 1940, 14: 449-494.
27. BEDI TR. Histopathological spectrum of erythema multiforme. BR. J. -- DERMATOL. 1976, 95: 243-250.
28. BUSHKELL L. Erythema multiforme: Direct immunofluorescence studies - and detection of circulant immune complexes. J. INVEST.DERMATOL. 1980 74: 372-373.
29. IMAMURA S. Erythema multiforme: demonstration of immune complexes in the serum and skin lesions. BR. J. DERMATOL. 1980, 102: 161-166.
30. SHELLEY WB. Herpes simplex virus as a cause of erythema multiforme. - JAMA. 1967, 201: 153-156.
31. EDMOND B. Erythema Multiforme. On Pediatrics clinics of Northamerica. vol 30, # 4, 1983. pp. 631-640.
32. ARAUJO OE. FLOWERS FP. Stevens-Johnson's Syndrome. J. EMERG. MED.1984 2: 129-135.
33. WRIGHT P. The ocular complications of Erythema Multiforme (Stevens- Johnson's Syndrome) and their management. TRANS OPHTHALMOL. SOC. (UK) 1983, 103: 338-341.
34. SANTIAGO REYES DE LA ROCHA. Potential permanent respiratory sequela - of Stevens-Johnson's Syndrome in an adolescent. J. ADOLESC. HEALTH -- CARE. 1985, 6: 220-223.