



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

ERITEMA MULTIFORME Y SUS MANIFESTACIONES
CLÍNICAS ORALES.

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

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

P R E S E N T A:

BRENDA MARÍN SILVA

TUTORA: Esp. LILA ARELI DOMÍNGUEZ SANDOVAL

Cd. Mx.

2021



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a mis papas Pedro y Patricia por todo el apoyo brindado, son mi fuente principal de inspiración de vida, les debo todo su compromiso, gracias por darme todos los medios para mi realización personal los amo.

A mis hermanos Mauricio y Efrén por todos los consejos, el apoyo, la motivación y por estar siempre para mí en mis altas y bajas.

A mi familia tíos, tías y primos que contribuyeron directa o indirectamente a culminar esta etapa.

Por cada uno de mis compañeros(a)s y amigos del camino en la carrera por cada lección aprendida.

Al Dr. Alejandro Hilarios agradezco haberlo conocido, ser mi guía en mi desarrollo profesional y por la gran oportunidad que me brindo.

A mi tutora Lila Domínguez Sandoval por el tiempo, la orientación y el apoyo para la realización de este trabajo.

Y por último a la Facultad de Odontología por las herramientas, las enseñanzas y los recursos otorgados para ejercer una profesión de calidad.

La alegría está en la lucha, en el esfuerzo, en el sufrimiento que impone la lucha, y no en la victoria misma

Gandhi

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	4
OBJETIVOS	
General	5
Específico	
CAPITULO 1	
1.1 Inmunidad de la mucosa oral	6
1.2 Microbiota oral	10
1.3 Reacciones de hipersensibilidad	11
1.3.1 Tipo I (anafiláctica)	13
1.3.2 Tipo II (citotóxica)	14
1.3.3 Tipo III (complejos inmunes)	15
1.3.4 Tipo IV (retardada o tardía)	16
CAPITULO 2 ERITEMA MULTIFORME	
2.1 Definición	19
2.2 Etiología	19
2.3 Epidemiología	21
2.4 Clasificación	21
2.4.1 Eritema multiforme menor	21
2.4.2 Eritema multiforme mayor	22
2.4.3 Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica	24
2.5 Inmuno-histopatología	27
CAPITULO 3	
3.1 Lesiones esenciales	30
3.2 Diagnóstico	33
3.3 Diagnóstico diferencial	33
3.4 Manifestaciones clínicas	34
3.5 Manejo y tratamiento odontológico de EM en mucosa	36
4.CONCLUSIONES	38
5.REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

1. INTRODUCCIÓN

El eritema multiforme se desencadena por reacciones de hipersensibilidad de etiología desconocida, aunque con frecuencia se asocia a múltiples agentes infecciosos, principalmente agentes virales como el virus de herpes simple, otros agentes infecciosos como el *Mycoplasma pneumoniae*, o por una reacción adversa a medicamentos. La enfermedad clínicamente se caracteriza por la aparición de ampollas, úlceras y pápulas que tienen un centro en forma de diana, las cuales se distribuye simétricamente en piel, mucosas o en ambas, y son de naturaleza inmunológica.

El cuadro clínico suele aparecer de tres a cinco días después de la infección o uso de fármacos, y en general se resuelve en un lapso de dos semanas, sin embargo, en casos más graves se puede extender a 6 semanas y presentar episodios recurrentes, en un promedio de seis veces al año si no se identifica y elimina el agente causal.

El diagnóstico se basa principalmente en la historia clínica detallada con exploración física, biopsia incisional y estudio histopatológico, tomando en cuenta los criterios clínicos de sus clasificaciones (eritema multiforme menor, eritema multiforme mayor donde pueden evolucionar según su cuadro a síndrome de Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica).

El eritema multiforme representa una de las principales lesiones ulcerativas mucocutáneas orales, poco común que se puede presentar dentro de la consulta estomatológica y con múltiples diagnósticos diferenciales, por lo cual es necesario que el odontólogo identifique las lesiones clínicas y fundamente la interpretación de cada una de las lesiones elementales presentes, para reconocer la enfermedad y obtener un diagnóstico oportuno con tratamiento eficaz para el paciente.

2. OBJETIVOS

2.1 General

Reconocer las manifestaciones clínicas generales y bucales del eritema multiforme y su manejo oral.

2.2 Específico

Identificar las características de las lesiones orales del EM.

Describir el diagnóstico clínico e histopatológico del eritema multiforme

CAPÍTULO 1

1.1 Inmunidad de la mucosa oral.

Una respuesta inmunitaria comprende dos procesos, primero el reconocimiento de un material extraño al organismo a través de las células presentadoras de antígenos de la mucosa o piel, y segundo, la elaboración de una reacción contra dicho agente con el fin de eliminarlo. Es así como la respuesta inmune integra los mecanismos de respuesta innata y adquirida.¹ La cavidad oral esta revestida de epitelio escamoso estratificado que dentro de su tejido de sostén presenta tejido linfoide repartido de forma estratégica para identificar a los agentes antigénicos. Este tejido linfoide se denomina Tejido Linfoide Asociado a Mucosas (MALT) y cumple un rol importante en la inmunidad oral, innata y adaptativa, derivado de la proximidad de las células epiteliales con el medio externo y la exposición de los antígenos y cuya función es facilitar la captación de éstos para un adecuado procesamiento y presentación para emitir una respuesta apropiada. La *inmunidad innata* es una respuesta inespecífica que no crea memoria inmunológica mientras que la inmunidad adquirida se adecua al primer encuentro con el patógeno; en la respuesta inmune adquirida se incluyen las células mediadas por linfocitos T y B, con producción de elementos humorales denominados anticuerpos o inmunoglobulinas. Una actividad importante de las superficies mucosas es la presencia de inmunoglobulina A secretora (IgA-s), producto de las células plasmáticas albergadas en los conductos y acinos de las glándulas salivales. Esta IgA actúa como defensa a través de un mecanismo de exclusión inmune, lo que impide que todo tipo de antígenos y microorganismos penetren y se adhieran al epitelio. La inmunoglobulina A secretora (IgA-s) en conjunto con las proteínas salivales (como la alfa amilasa y la lisozima) que también están presentes en otras secreciones, protegen e inhiben la adhesión y el crecimiento de bacterias.¹ (Ver figura 1)

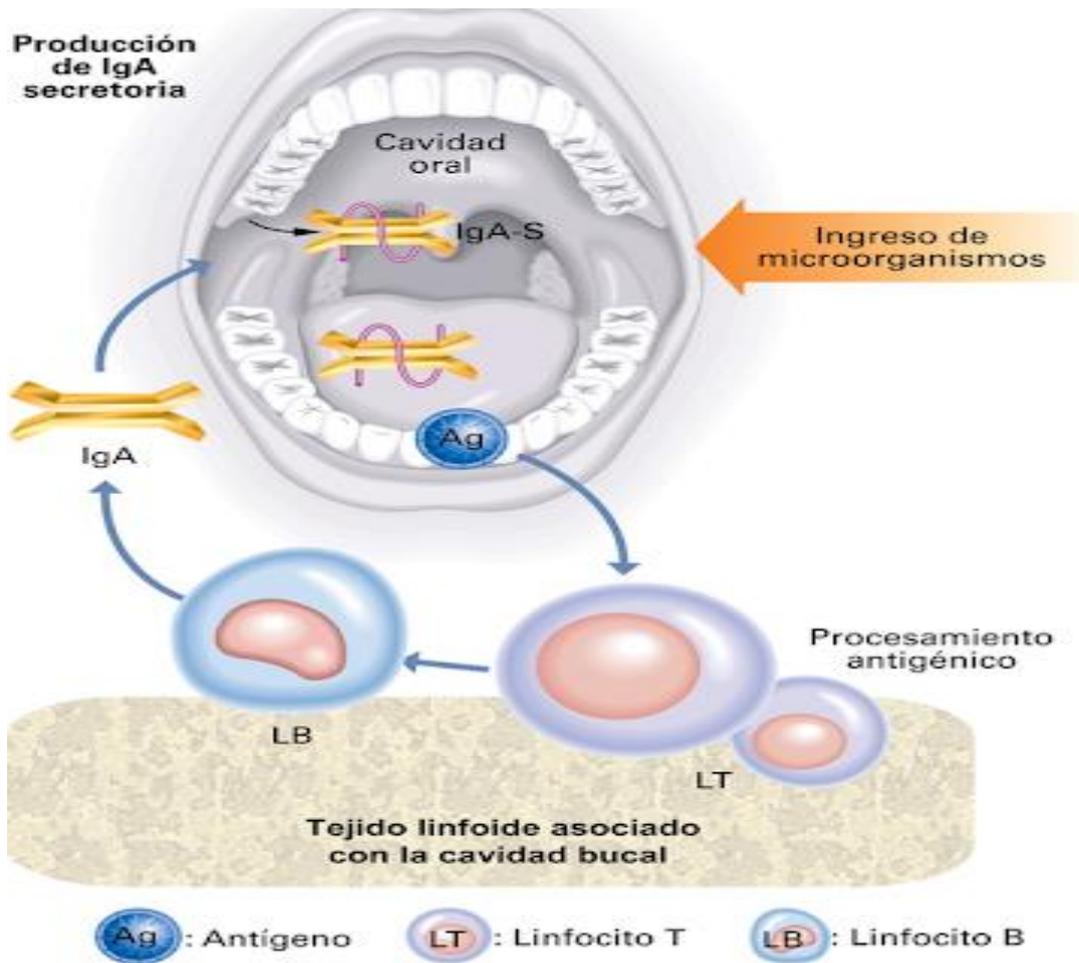


Figura 1. Producción de IgA-s. Fuente:

<https://omarsaucedo.webnode.cl/news/ecologia-bucal-normal-e-inmunologia/>

La mucosa oral tiene distintas funciones como son: ofrecer protección a la cavidad oral contra patógenos extraños, se encarga además de modificar la colonización bacteriana y celular dependiente de azúcares como las mucinas. Está formada por dos capas: una es el epitelio exterior que actúa como una barrera fisicoquímica la cual es la primera línea de defensa ante la invasión microbiana, y la segunda capa es la lámina propia subyacente que tiene el rol de defensa inmunológica capaz de destruir microorganismos y antígenos. Los epitelios, a través de su membrana basal, forman un vínculo con la matriz extracelular (MEC, lo cual cumple un rol relevante en el sistema inmunológico por su relación con la inflamación, reparación de tejidos, alergia, infecciones, necrosis, lisis y apoptosis.

A nivel de tejido conectivo de la mucosa oral, la colágena y las proteínas (como fibronectinas, proteoglicanos, laminina, tenascina, vitronectina y elastina) estimulan la migración quimiotáctica de los péptidos segregando enzimas líticas ante una agresión.

Dentro de las barreras celulares también se incluyen las células fagocíticas, células asesinas naturales (NK), células cebadas, linfocitos T (que colaboran con la respuesta inmune activando funciones de células fagocíticas a través de la secreción de linfoquinas e interleucinas) y linfocitos B.²

En el caso de que los microorganismos consigan penetrar en los tejidos, se presentan las células fagocíticas, especialmente los neutrófilos polimorfonucleares (PMN) y macrófagos, que actúan adhiriéndose, endocitando y digiriendo el material extraño. También las respuesta se acompañan del sistema de complemento, donde sus componentes interactúan junto al mecanismo de defensa con inflamación, fagocitosis y lisis de microorganismos susceptibles a la eliminación por inmunocomplejos y la activación de linfocitos B.³ Las citocinas de igual forma desempeñan diversas funciones en la respuesta inmune, entre las cuales se incluyen la producción de fiebre por la Interleucina 1 (IL-1) y la respuesta inflamatoria aguda, por el factor de necrosis tumoral (TNF alfa). La citocina más significativa en la respuesta innata es el grupo de los interferones (IFN), los cuales impiden la proliferación de los virus hacia otras células en el sitio de infección.⁴

Por su parte los queratinocitos reaccionan ante un ataque expresando citocinas como Interleucina 18 (IL-18), la cual cumple la función de ser mediadora en la inflamación; también la interleucina 37 (IL-37) y las beta defensinas actúan en respuesta a los estímulos inflamatorios derivados de lipopolisacáridos (LPS), ácido lipoteicoico o un interferón (IFN), así mismo los queratinocitos interviene en la secreción de interleucina beta 1 (IL-1beta), interleucina 6 (IL-6), el factor de necrosis tumoral (TNF) y factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (TGM-CSF), que son componentes presentes en el sistema inmune adaptativo.⁵ Igualmente los queratinocitos se encargan de producir factor transformante de crecimiento beta (TGM-beta), que es un péptido importante que actúa como estimulante y promueve la cicatrización de heridas por lo cual es un elemento importante para la mucosa bucal.

El medio bucal tanto intra como extracelular se ve afectado por la invasión microbiana constante y la consecuencia es la producción de neutrófilos provenientes de surco gingival atraídos por los péptidos de la biopelícula dental y por la IL-8 del epitelio gingival, estos localizados en la mayoría de los individuos generan un fenómeno de homeostasis en el medio oral. Si el organismo se encuentra inmunológicamente comprometido, entonces se producirá una infección por disminución o falta de la respuesta inmune competente. (ver figura 2)

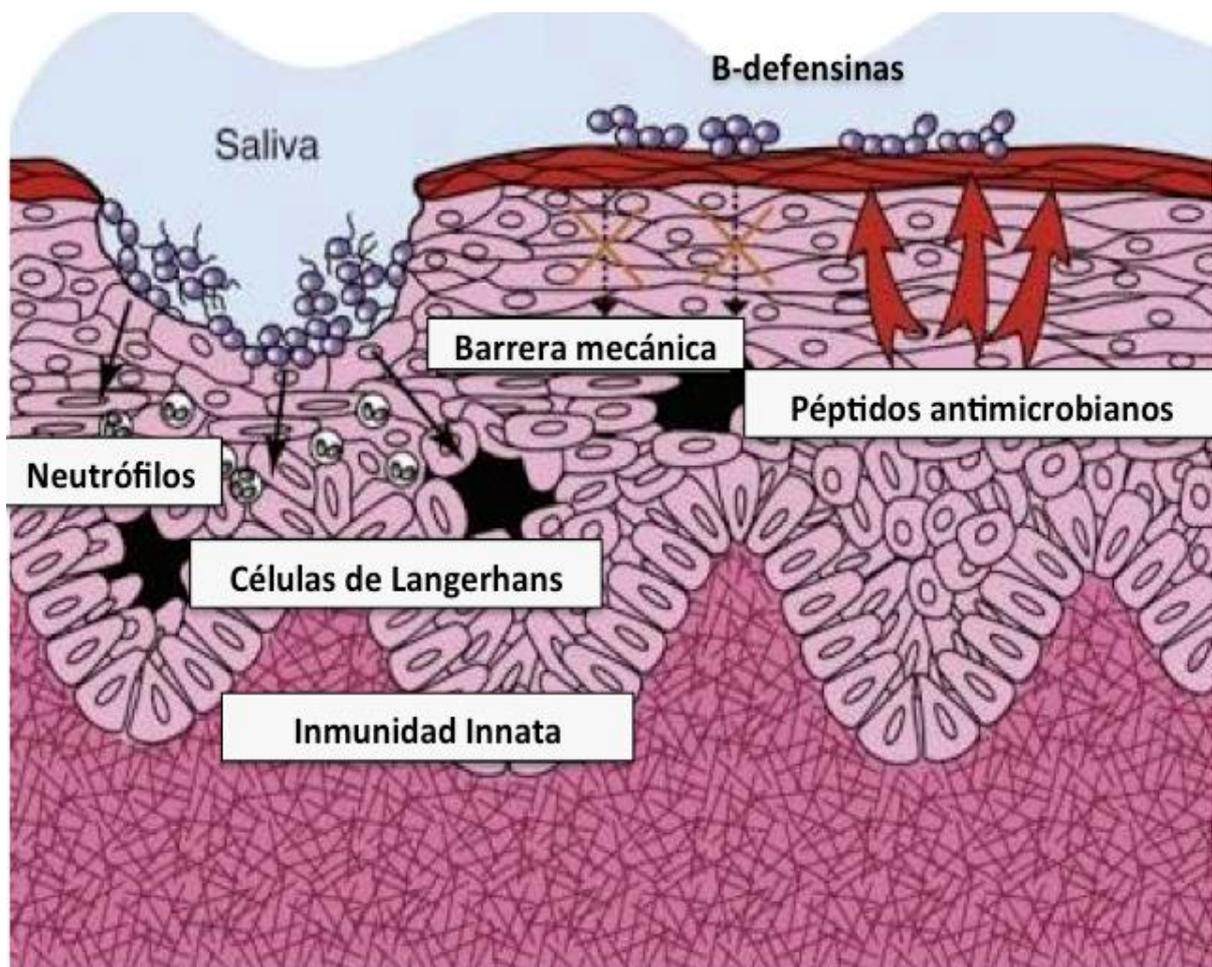


Figura 2. Mecanismo de inmunidad en mucosa bucal . Imagen tomada de <https://bioquimicadental.wordpress.com/2016/02/08/mecanismos-de-la-inmunidad-innata>

1.2 Microbiota oral

La cavidad bucal alberga una microbiota diversa y abundante, de más de 700 diferentes especies por lo que se considera un ambiente de microorganismos habitando diferentes espacios (ver figura 3). como la mucosa yugal, el paladar duro y blando, lengua, superficies dentarias y surco gingival, así como la propia saliva; cada región presenta una microbiota específica.⁶

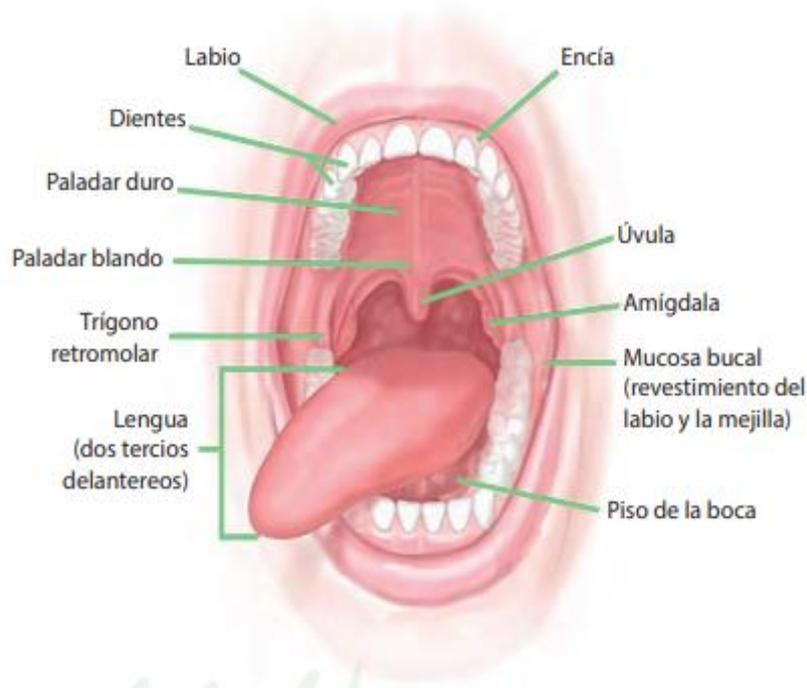


Figura 3. Anatomía y microambiente de cavidad oral ⁽⁵⁾

La microbiota oral es un conjunto de microorganismos de diferentes tipos, constituida por al menos 50 especies distintas, que su función más sobresaliente es la de proteger contra los patógenos externos u oportunistas gracias a la competencia por los nutrientes y por los receptores de células y la producción de sustancias con actividad antimicrobiana. Los primeros colonizadores en superficies orales son en su mayoría cocos grampositivos, anaerobios, facultativos, caracterizados básicamente por el *Streptococcus viridans*. En labios al permanecer en una zona de transición entre la piel y las mucosas, se llega a colonizar por una microbiota cutánea de *Staphylococcus epidermidis* y especies del género *Kocuria* y *Micrococcus*, en la saliva y dorso de

lengua se encuentran bacterias del grupo del *Streptococcus viridans* además de *S.salivarius*. En mucosa yugal predominan especialmente los *Streptococcus mitis* contiguo de *Streptococcus sanguis* y *Streptococcus salivarius*.

La microbiota de la zona del paladar duro es similar a la de la mucosa yugal, mientras que en el paladar blando hay bacterias propias de la vía respiratoria alta como las especies de *Haemophilus*, *Corynebacterium*, *Neisseria*, *Streptococcus pyogenes* y *Streptococcus viridans*.⁷

El equilibrio microbiano depende de un estado de **eubiosis**, es decir, cuando la microbiota esta normal y en equilibrio, y cumplirá con los requisitos para beneficiarse de sus efectos sobre su salud a nivel inmunitario, neuronal, metabólico y como una barrera protectora propia de un individuo sano.

La saliva es un componente esencial de la cavidad bucal y su producción es de 1 a 1.5 litros diarios aproximadamente. Se secreta a partir de las glándulas salivales (mayores y menores), y de acuerdo con el tipo de unidad acinar se denomina seroso, mucoso o mixto, en correspondencia a las glándulas parótida, sublingual y maxilar. La saliva tiene componentes como el fosfato, sodio, potasio, magnesio, calcio, bicarbonato, enzimas, proteínas e inmunoglobulinas que mantiene la homeostasis bucal.⁸

Las amígdalas linguales y el tejido linfoide asociado a las glándulas salivales (parótida y submandibular) son los principales tejidos linfoides asociados en la mucosa oral (MLT). Las amígdalas en si no captan el material antigénico, pero el epitelio que las cubre muestra células macrofágicas y APC asociadas a la captación de antígenos y moléculas de IgA.⁹

1.3 Reacción de hipersensibilidad en mucosa

Una reacción de hipersensibilidad o reacción alérgica se define como una respuesta inmune **exagerada o dañina** del individuo predispuesto genéticamente o atópico en presencia de un alérgico específico. En consecuencia de una molécula animal, vegetal o fúngica que incita la producción de anticuerpos (Ac) como inmunoglobulina de tipo E (IgE) incidiendo en factores genéticos y ambientales.

Una de las fuentes principales de alérgenos son los alimentos, medicamentos (destacan los beta lactámicos, ácido salicílico, sulfametoxazol, antiinflamatorios esteroideos y AINES), animales (insectos o reptiles), y otros elementos como el látex, las vacunas, polen, sulfitos, etc.¹⁰

La reacción de hipersensibilidad a medicamentos forma parte de las reacciones que afectan del 6 a 10 % de los pacientes y se divide farmacológicamente en dos clases:

Tipo A: Con un 85 a 90 % de los casos, se origina debido a los efectos adversos o secundarios de un medicamento y dosis dependiente.

Tipo B: Manifestándose del 10-15% de los casos, en este tipo se incluyen las reacciones de hipersensibilidad donde clínicamente se observan reacciones adversas cutáneas (urticaria, exantema, angioedema, Síndrome de Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica).¹⁰

1.3.1 Tipos de reacciones de hipersensibilidad

Las reacciones de hipersensibilidad son procesos que resultan de la interacción específica entre un antígeno (Ag) y un anticuerpo (Ac) o linfocitos sensibilizados. Los autores de esta clasificación son Gell y Coombs, que en el año 1963 ordenaron los diferentes mecanismos inmunopatológicos o reacciones de hipersensibilidad (ver figura 4), dividiéndolas en cuatro tipos principalmente, en el que cada uno tiene participando secuencialmente diferentes células y mediadores químicos.¹¹

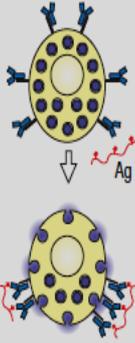
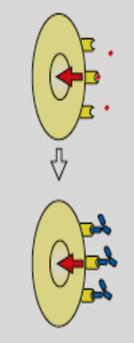
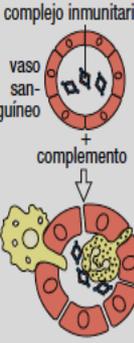
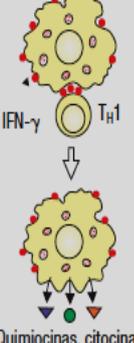
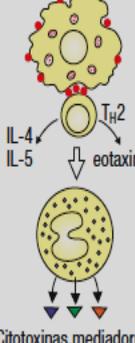
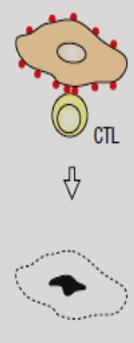
	Tipo I	Tipo II		Tipo III	Tipo IV		
Reactivo inmunitario	IgE	IgG		IgG	Células T _H 1	Células T _H 2	CTL
Antígeno	Antígeno soluble	Antígeno relacionado con la célula o la matriz	Receptor de superficie celular	Antígeno soluble	Antígeno soluble	Antígenos solubles	Antígeno relacionado con las células
Mecanismo efector	Activación de la célula cebada	Complemento, células de FcR ⁺ (fagocitos, linfocitos citolíticos)	El anticuerpo altera la señalización	Complemento, fagocitos	Activación de macrófagos	Producción de IgE, activación de eosinófilo, mastocitosis	Citotoxicidad
							

Figura 4. Tipos de reacciones de hipersensibilidad ⁽¹¹⁾

1.3.1 Reacción de hipersensibilidad tipo I (Anafiláctica)

Corresponde a una hipersensibilidad inmediata porque se produce en un tiempo de 15 a 30 minutos desde la interacción del antígeno (Ag) con la inmunoglobulina E (IgE), se desarrolla en sujetos previamente sensibilizados a este antígeno. Inicia por la entrada del antígeno a la piel, mucosa oral, árbol respiratorio o tracto gastrointestinal captados por las células presentadoras de antígeno que incitan a los linfocitos Th2 a secretar citocinas que a su vez estimulan a los linfocitos B y antígenos para la producción de IgE misma que se fija a la superficie de las células cebadas y basófilos (que contienen grandes cantidades de gránulos de histamina intracitoplásmica). La primera etapa se origina por la sensibilización al alérgeno, es decir los repetidos contactos con el alérgeno y se produce IgE que se adhiere a la superficie de las células cebadas y basófilos. La segunda etapa es cuando vuelve a tenerse contacto con el alérgeno y reacciona la IgE específica fija a la membrana de las células y

conlleva a la desgranulación de las células. Esto genera la liberación de mediadores vasoactivos e inflamatorios como la histamina, los factores quimiotácticos, leucotrienos, triptasa y el factor activador de plaquetas. Principalmente la histamina es la causante de la vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar, secreción glandular, espasmo de musculo liso e infiltración tisular de células inflamatorias, encargadas de la sintomatología.¹⁰

La forma más severa de este tipo de hipersensibilidad es la anafilaxia reacción alérgica sistémica de inicio súbito que produce síntomas que pueden ser mortales como edema laríngeo, obstrucción de la vía aérea, hipotensión, vómito, diarrea y urticaria.¹¹

1.3.2 Reacción de hipersensibilidad tipo II citotóxica

Ocurre de minutos a horas, en la cual tienen un mecanismo de acción por medio de las inmunoglobulinas IgG o IgM que se generan como resultado de la respuesta inmunitaria normal o por autoanticuerpos, los cuales se pueden producir como resultado de una respuesta inmunitaria normal o por autoanticuerpos capaces de reconocer componentes propios del organismo.

Depende del anticuerpo (Ac) dirigido contra los antígenos intrínsecos o extrínsecos ubicados en la superficie celular o en otros componentes tisulares, en ambos casos la reacción de hipersensibilidad ocurre por la unión de los anticuerpos a los antígenos normales o alterados de la superficie celular, y activa el sistema de complemento.

Dichos anticuerpos al interactuar con los antígenos provocaran diferentes mecanismos de lesión mediada por los anticuerpos, primero los anticuerpos pueden opsonizar a las células o activar el sistema de complemento y a la vez opsonizar las células que serán fagocitadas y destruidas por los fagocitos que se expresan en los receptores de los fragmentos Fc de los anticuerpos y los receptores para las proteínas del complemento.

El segundo mecanismo se basa en que macrófagos y neutrófilos se unen a los anticuerpos situados en los tejidos unidos por proteínas mediante receptores Fc y el complemento, por el cual se activan los neutrófilos y macrófagos que

ocasionaran una lesión en el tejido. Y el tercer mecanismo se da cuando los anticuerpos se dirigen a los receptores de la superficie celular.¹²

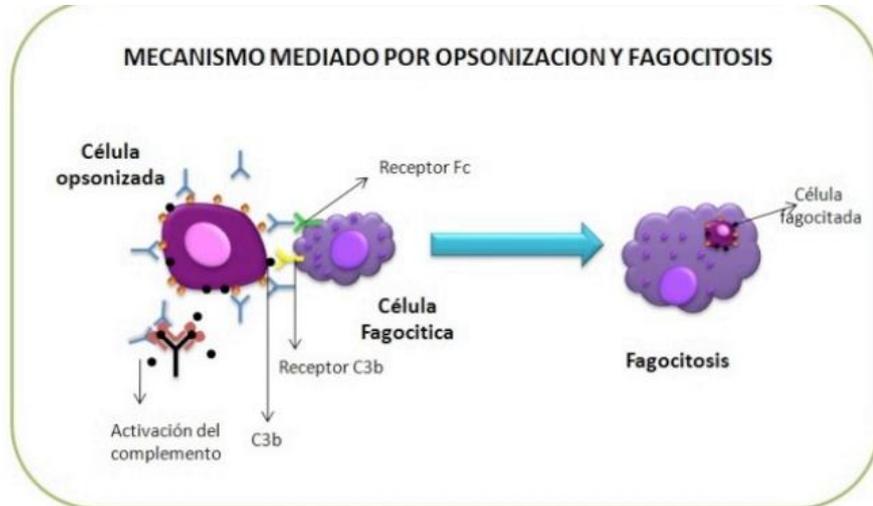


Figura 5. Hipersensibilidad tipo II mediada por opsonización o fagocitosis⁽¹²⁾

1.3.3 Reacción de hipersensibilidad tipo III mediada por complejos inmunes.

Se presenta después de la entrada de un antígeno, entre 3 a 8 horas o incluso semanas, y se caracteriza por la producción de inmunocomplejo que son la unión de un anticuerpo (Ac) y un antígeno (Ag) específico, que se condensan y forman conglomerados mayores.

Los inmunocomplejos son depositados en los tejidos provocando lesiones por que activan al complemento en donde se encuentran, lo que provocará una migración leucocitaria y liberación de factores proinflamatorios.¹³

Puede ser de forma sistémica (y se denomina Enfermedad del suero) o bien, puede ser localizada (denominada Reacción de Arthus)

1.3.4 Reacción de hipersensibilidad tipo IV retardada o tardía

Es una reacción que tarda entre 24 a 72 horas o incluso mayor tiempo en quedar establecida, son reacciones tardías porque se requiere la participación de células específicas por lo que se dice mediada por linfocitos o celular. Las células frecuentemente asociadas son linfocitos T (LT), linfocitos T citotóxicos (LTC) y linfocitos T cooperadores (LTh1) incluyendo mediadores como linfocinas, monocinas entre otros, secreta citocinas como respuesta a un antígeno frente a los que se encuentran sensibilizados. Los linfocitos LTh sensibilizados por un antígeno previo, liberan las citocinas hasta el segundo contacto con el antígeno lo que induce a una inflamación y en consecuencia activa los macrófagos.¹⁴

La hipersensibilidad tardía es importante para combatir diversos tipos de patógenos intracelulares (virus)

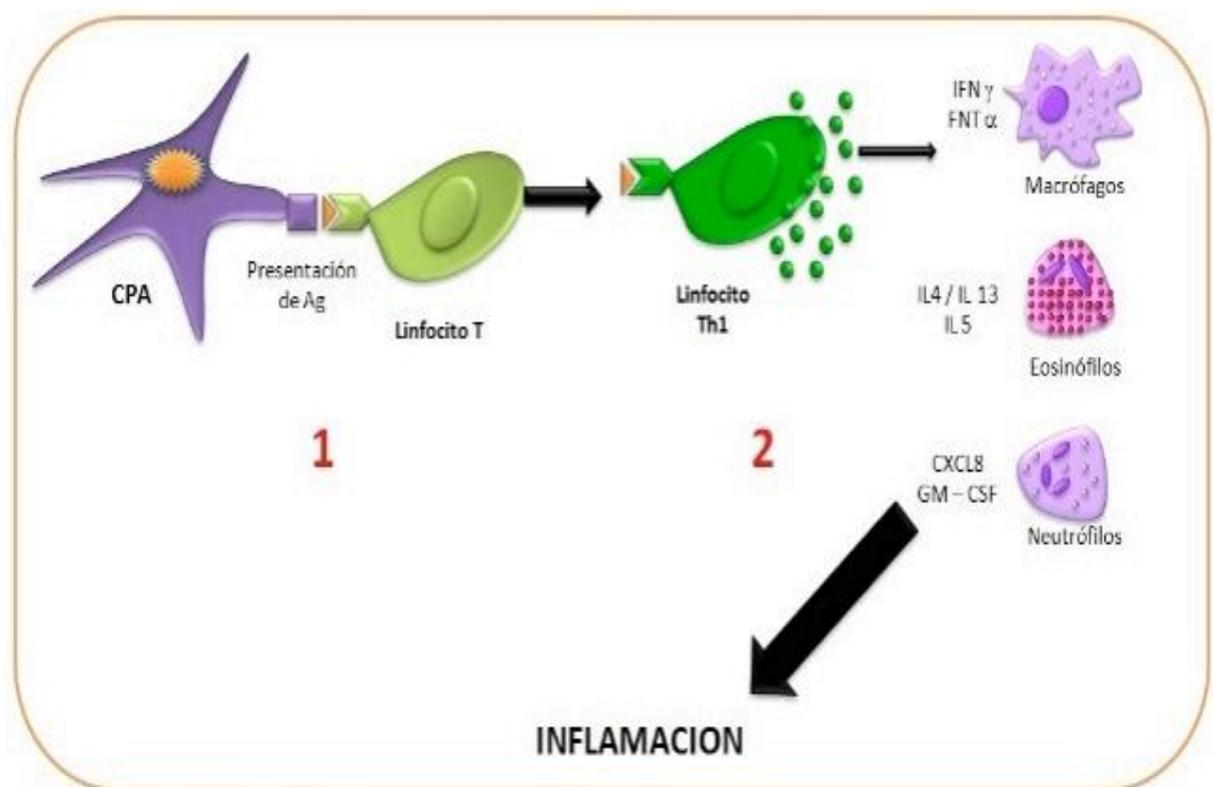


Figura 6. Hipersensibilidad tipo IV⁽¹²⁾

El primer autor en distinguir la enfermedad fue Celso, pero durante los siglos XIX y principios del siglo XX se describe una serie de cuadros clínicos con lesiones eritematosas y papulo vesiculosas con afectación mucocutánea.

Entre los años 1814 y 1835 ponderan una serie de descripciones del *herpes iris* por Bateman y el eritema papuloso por Rayer.¹³

El eritema multiforme se describe por primera vez por el médico y dermatólogo Ferdinand Von Hebra en el año de 1866 un padecimiento con manifestaciones clínicas, donde se apreciaban lesiones cutáneas con cambios de color en forma de diana sin afectación en mucosas al cual denominó eritema multiforme. Posteriormente en el año de 1875 el doctor Kaposi realizando diversos estudios le da el nombre **eritema polimorfo**.¹⁴

En 1922 los médicos Steven y Johnson describen el síndrome que lleva sus nombres, reportando el caso de dos niños con características clínicas de conjuntivitis severa, estomatitis, exantema generalizado acompañado de una enfermedad febril y lesiones cutáneas.¹⁵

En el año de 1950 Bernard Thomas clasifica al eritema multiforme como mayor y menor, describiendo la **variante menor** como la refiere el doctor Fernand Von Hebra y la **variante mayor** la cual presentaba necrosis en mucosas acompañada de lesiones cutáneas descritas por Steven y Johnson.¹³ Seis años más tarde el dermatólogo escocés Alan Lyell presento varios casos de pacientes que manifestaban reacciones mucocutáneas, se incluían ampollas, eritema y necrosis con mortalidad elevada, el cual nombro **necrólisis epidérmica tóxica**. En 1968 Kennett describió por primera vez el eritema multiforme identificado en mucosa bucal oral, considerado en la actualidad como variación atípica del eritema multiforme.¹⁶

En 1993 Bastuji-Garin y colaboradores, definieron al eritema multiforme como erosiones en mucosas, con patrones característicos de las lesiones cutáneas: lesiones típicas con apariencia en iris o en diana (de tiro al blanco), presencia de ampollas y lesiones eritematosas. También se han descrito lesiones atípicas con rasgos de eritema polimorfo pero diferenciados con dos zonas y límites mal definidos, distribución simétrica y preferiblemente acral.¹⁷

Para el año 2003 los autores Ayangco y Roger proponen una clasificación de eritema multiforme, retomando las clasificaciones previas en conjunto con manifestaciones orales. Se menciona que el EM mayor, EM menor, el Síndrome

de Steven y Johnson, así como la Necrólisis Epidérmica Tóxica tienen en común características clínicas como las lesiones cutáneas en diana típicas o atípicas y necrosis de extensión variable, pero con pronóstico y evolución diferente.

Los autores Galvadá y Esteve en el año 2004, durante una revisión de la literatura, definen al eritema multiforme como: Una enfermedad aguda en piel y mucosas, de naturaleza inmunológica, que incluye un comportamiento crónico y recidivante.¹⁸

En la actualidad muchos autores siguen clasificando al eritema multiforme como menor y mayor, englobando al síndrome de Steven-Johnson, y a la necrólisis epidérmica tóxica en distintas entidades, pero con una misma naturaleza clínico-patológica. Aunque existen otros autores que difieren de esta clasificación y optan por distinguirlas de manera aislada del SSJ y la NET.

CAPITULO 2

2.1 DEFINICIÓN

El eritema multiforme (o polimorfo) es una reacción mucocutánea de hipersensibilidad aguda, inmunológica y autolimitada, caracterizada por manifestar máculas, pápulas, lesiones en diana clásicas distribuidas simétricas, y en mucosa de tipo vesícula-ampollar.

2.2 ETIOLOGÍA

Su etiología es desconocida, pero en la mayoría de los casos reportados están vinculados a infección por virus confirmados por reacción de cadena de polimerasa (PCR) aunque diversos estudios lo relacionan con una reacción de histocompatibilidad por antígenos específicos como HLA-15, DQW-3 y DQB1.

Son varios los factores asociados al desarrollo de EM, estos incluyen un componente inmunológico provocado por un ataque en células sobre los antígenos virales situados en piel/mucosas, los cuales los CD4 producen IFN gamma en respuesta del mismo antígeno viral, iniciando así una respuesta inflamatoria, provocando una apoptosis en queratinocitos vinculado a infecciones virales (herpes virus, Epstein Barr, citomegalovirus, virus Orf de la familia Poxviridae) , o por bacterias (estafilococos, tuberculosis, *Mycoplasma pneumoniae*, neoplasias (linfomas), infecciones micóticas (histoplasmosis ,coccidioidomicosis, dermatofitosis), parasitarias, Síndrome de Rowell (asociado a lupus eritematoso), dermatitis por contacto, alteraciones endocrinas , reacciones medicamentosas(por antibióticos o analgésicos como Alopurinol, barbitúricos ,carbamazepina , AINES, penicilina, fenitoína, sulfonamidas,entre otros),conservadores alimenticios, y en varios casos se manifiesta en forma idiopática. ^{19,20}



Figura 7. Eritema multiforme por reacción medicamentosa ³⁹

El eritema multiforme se considera recidivante cuando recurren episodios de entre 5 a 6 episodios por año. Siendo una enfermedad autolimitante las recidivas desaparecen en un periodo de tiempo de 10 años, también se le considera con disposición genética pero aún no está determinada.

En un principio se consideró que el conjunto de síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica formaban parte del EM mayor pero no fue hasta el año 1997 en que el francés Jean Claude Roujeau junto con demás colaboradores establecieron que estas entidades eran diferentes entre sí, cada una con manifestaciones diferentes. Es decir, el síndrome de Stevens-Johnson y NET se presentan con un aumento en la interleucina 13 y lesiones en parche mientras que el EM las lesiones son en forma de diana típicas o atípicas levantadas.²⁰

2.3 EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia aproximadamente es de entre 1 y 1.4 casos por millón anuales por habitantes, generalmente en un rango de edad que oscila de entre los 20 a 48 años, y pocas veces se puede presentar en niños, con un predominio en sexo masculino en proporción 3:1 a 2:1, no existen datos donde se declare alguna predilección étnica.^{21,22}

2.4 CLASIFICACIÓN

2.4.1 Eritema multiforme menor

En el EM menor se observan lesiones agudas que pueden ser recurrentes o no autolimitadas, resolviéndose de entre 2-6 semanas sin secuelas, el 20% de los pacientes experimentan periodos de recurrencia en periodos que comprenden entre la primavera y otoño. En piel comienzan presentando manchas ligeramente elevadas en forma de diana menores a 3 mm de diámetro, borde bien definido, con forma redondeada y regular (eritematosa, área edematosa y ampolla central), por lo menos tres zonas concéntricas diferenciadas. Puede haber vesículas en zona central, se logran localizar en forma simétrica en superficies extensoras de extremidades, en cara y con menor frecuencia en zona de palma de manos y planta de pies, sin una involucración sistémica.^{23,24}

Estas lesiones pueden tener una variedad de aspectos de ahí el nombre de eritema multiforme (es decir muchas formas) con aspectos característicos de esta entidad.



Figura 8. Lesiones de EM en forma de diana palmar ⁽²⁶⁾

La característica principal de las lesiones en EM menor son los anillos eritematosos que asemejan a un tiro al blanco u ojo de buey (lesión en diana)

2.4.2 Eritema multiforme Mayor

El termino mayor se utiliza para describir el eritema multiforme con afectación grave a piel y mucosas con datos patognomónicos como fiebre, artralgias, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, daño a otros órganos, fotofobia, disfagia y ataque al estado general.²⁶

Se expresa con lesiones agudas recurrentes o no, autolimitadas que se resuelven de 2-3 semanas al igual que el EM menor, pero pueden producirse nuevos brotes durante un periodo inestable, por lo que se considera una enfermedad crónica expresada por varios brotes agudos.

En piel las lesiones son iguales a las de EM menor, pero más extensas con signo de Nikolsky positivo, pueden evolucionar en ampollas con centros necróticos y variar clínicamente por tener zonas eritematosas, máculas hiperémicas, pápulas y erosiones superficiales encubiertas por una pseudomembrana de fibrina.^{27,28}

Las complicaciones extraorales se asocian con condiciones más graves, se puede diagnosticar si existe afectación de una o más mucosas siendo la mucosa

oral la primera implicada en esta enfermedad junto con las lesiones cutáneas generalizadas.

De un 40 y 60% de los pacientes poseen lesiones orales que comienzan como parches eritematosos acompañados de necrosis epitelial, que posteriormente evolucionan a erosiones y úlceras grandes poco profundas con un aspecto irregular. Las costras hemorrágicas presentes en la zona de bermellón de los labios son muy comunes, las úlceras de distribución difusa en labios, piso de boca y paladar blando son las zonas más dañadas. En lengua, o en mucosa no queratinizada sin afectación gingival, ocasionan erosiones.

Se pueden afectar otras superficies mucosas como la ocular, nasal, faríngea, respiratoria menor y anogenital.²⁹

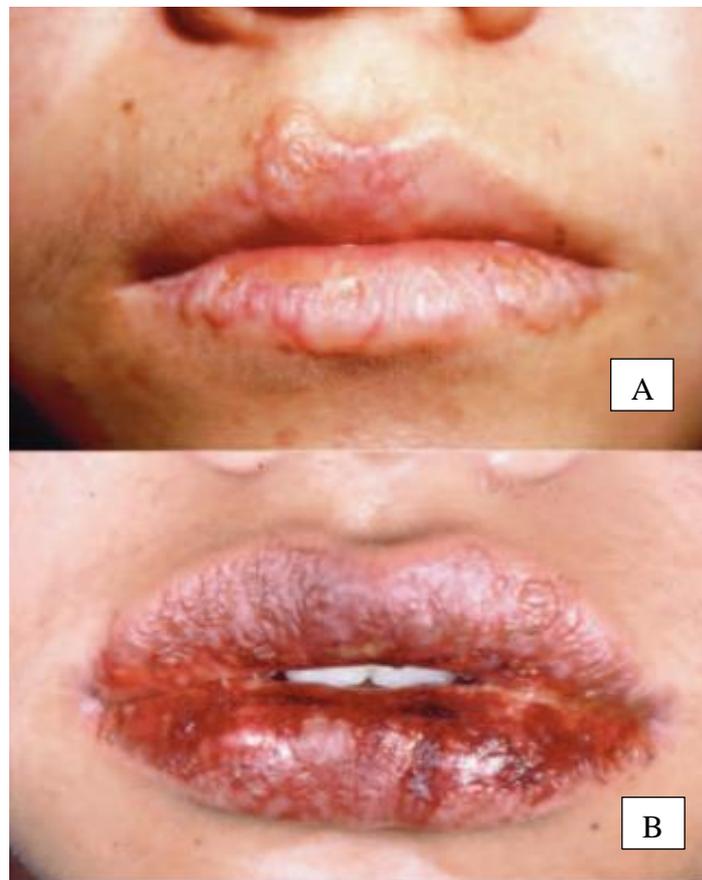


Figura 9. Afectación en mucosas. Cuadro A. Eritema multiforme menor
Cuadro B. Eritema multiforme mayor.³⁰

2.4.3 Síndrome de Steven Jonhson/Necrólisis epidérmica Tóxica

El SSJ y NET son procesos inflamatorios graves, con cuadro clínico de entre 1 a 14 días, acompañado de fiebre, malestar general, dolor de garganta y cabeza con pérdida de apetito.

Ambas entidades comparten la característica de generar apoptosis abundante de queratinocitos, generada por antibióticos, pero diferenciadas de acuerdo con la superficie corporal comprometida. Otras causas reportadas de estas entidades son por infección de *Mycoplasma* (con afectación a niños), productos de medicina natural, vacunas y algunos químicos.

En el SSJ genera una incidencia anual de 1 a 6 casos por millón de habitantes y la NET de entre 0.4 a 1.2 casos por millón.³¹

En comparación con el SSJ donde la predilección en adultos jóvenes, en NET ocurre en adultos mayores a 60 años, presentándose mayormente en pacientes femeninos.

El SSJ es el trastorno con menos gravedad cuando hay una afectación cutánea del menos del 10%, pero cuando se presenta una afectación de un 30 % se clasificaría entonces como NET.³²



Figura 9. Paciente con necrólisis epidérmica tóxica con compromiso de más de 30% de la superficie corporal ⁽³²⁾

De una 74-94% de casos de Síndrome de Stevens Johnson precedidos por mediación los principales fármacos asociados son: Trimetoprima, Sulfametoxazol, Sulfonamidas, Cefalosporinas, quinolonas, penicilinas, carbamazepinas, corticoesteroides, fenitoína entre otros.

En casos graves de Necrosis epidérmica tóxica se reporta como una enfermedad extremadamente grave, aparecen signos de afectación ocular como conjuntivitis purulenta, edema palpebral, erosión y ulceración de córnea, problemas en narinas, faringe esófago y tracto respiratorio incluidos signos de disfunción renal hepática o hemolítica. Este daño ocular es significativo en la mitad de los pacientes que la presentan.



Figura 10. Manifestación cutánea en Síndrome de Stevens-Johnson causando conjuntivitis severa. ⁽⁴³⁾

Inicia con la aparición de máculas entre el día 1 y 14, justo con el desprendimiento de piel y ampollas, si el paciente sobrevive esta etapa del proceso cutáneo las lesiones se resolverán de 3 a 5 semanas, aunque las lesiones orales podrían tardar más.

Actualmente los signos y síntomas del SSJ y NET mencionados se dividen en tres fases:

Primera fase (fase aguda)

Engloba signos y síntomas inespecíficos, como fiebre, conjuntivitis con secreción, prurito, molestia a la deglución, edema palpebral, adicional a lesiones cutáneas en cara, tronco, palmas de manos y eritema tanto de mucosa oral como genital. En determinados casos se manifiestan síntomas respiratorios y gastrointestinales.

Segunda fase

En esta fase aparecen áreas de desprendimiento epidérmico, en dado caso de no haber zonas de desprendimiento se debe examinar a detalle en la exploración clínica ejerciendo presión en zonas con eritema para obtener el signo de Nikolsky positivo.

Tercera fase

Se ha encontrado que en esta fase los pacientes presentan secuelas principalmente los diagnosticados con NET, entre los signos están hipopigmentación de piel, uñas atróficas, xeroftalmia, malposición en margen palpebral, imposibilidad de cierre palpebral, agudeza visual lesión en mucosa oral, esofágica, insuficiencia exocrina pluriglandular y disfunción pancreática.³¹

La tasa de mortalidad en casos de NET es de un 25-30% y en pacientes que presentan SSJ es de 1-5% respectivamente.³³

2.5 INMUNO-HISTOPATOLOGÍA

En el estudio histopatológico el eritema multiforme se observa con una hendidura subepitelial, edema intra e intracelular (espongiosis), acumulación de células mononucleares dentro de las paredes de los vasos sanguíneos de la dermis, infiltrado inflamatorio mixto y queratinocitos necróticos con licuefacción focal en capas inferiores de la epidermis. De igual manera se identifica ortoqueratosis, vacuolización de la capa de células basales e infiltrado perivascular superficial por linfocitos T e histiocitos sin vasculitis linfoide, presencia de neutrófilos y eosinófilos.³⁴

En casos de necrosis epidérmica tóxica la capa cornea mantiene un patrón de red o cesta marcado, también existe daño de la interfaz vacuolar con una formación de hendidura subepidérmica y ampollar, el infiltrado inflamatorio es mayor con aumento en la extravasación de eritrocitos, depósitos de IgM, C3 y fibrina a lo largo de la membrana basal.³⁵

En análisis inmunohistológico se encuentra un infiltrado mononuclear en lesiones tempranas, existe un predominio de linfocitos TCD4 en dermis y TCD8 en la zona de la epidermis junto con macrófagos. En zonas de epidermis las células de

Langerhans desaparecen, de igual forma se presenta alteración de expresión de HLA clase II y moléculas de adhesión (ICAM-I).³⁵

La principal lesión en piel se da hacia los queratinocitos de los cuales se describen varios mecanismos: los exantemas maculopapulares presentes en piel generan infiltrado inflamatorio por las células CD4 y CD8, produciendo enzimas entre ellas la perforina. La interleucina 12 y el interferón gamma se liberan por estas células provocando una activación de las células T citotóxicas, las cuales intervienen en reacciones de hipersensibilidad por fármacos. Las interleucinas 5,6 y 10, el factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) también participan e inducen a la apoptosis de los queratinocitos.³⁶

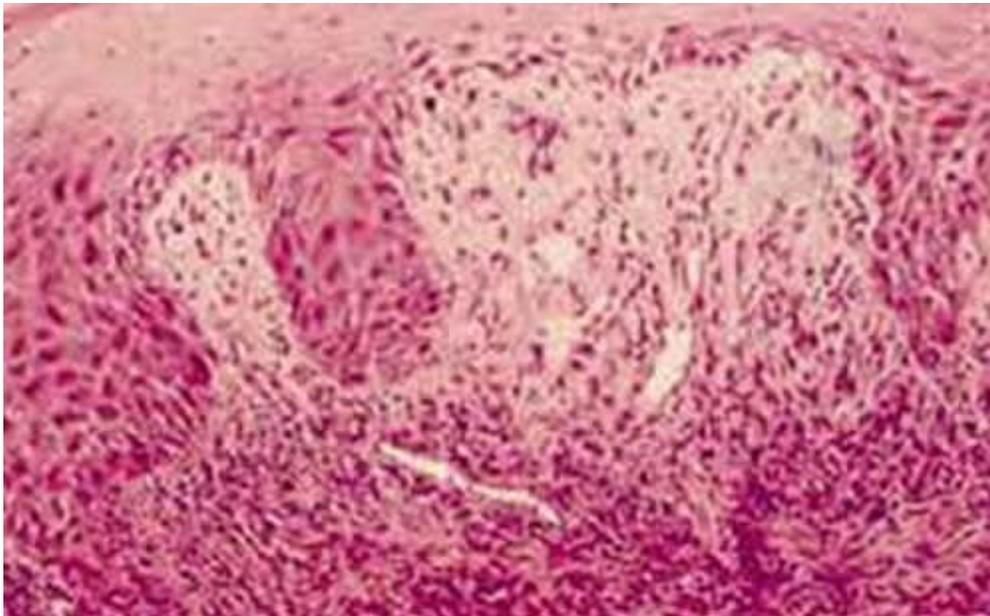


Figura 11. Eritema multiforme con inflamación, proliferación vascular en tejido conectivo y edema inter e intracelular en capa basal de epitelio. ⁽³³⁾

En particular se puede hablar de dos patrones histológicos a nivel cutáneo hablando del eritema multiforme el primero es el predominio del patrón inflamatorio con infiltrado liquenoide y la necrosis epidérmica con predominio en la capa basal y el segundo es el patrón necrótico en el cual la necrosis epidérmica es mayor con mínimo infiltrado inflamatorio: en el primero relacionado principalmente con el eritema multiforme mayor y el segundo en casos de Síndrome de Steven-Johnson y secundario a medicamentos.³⁶

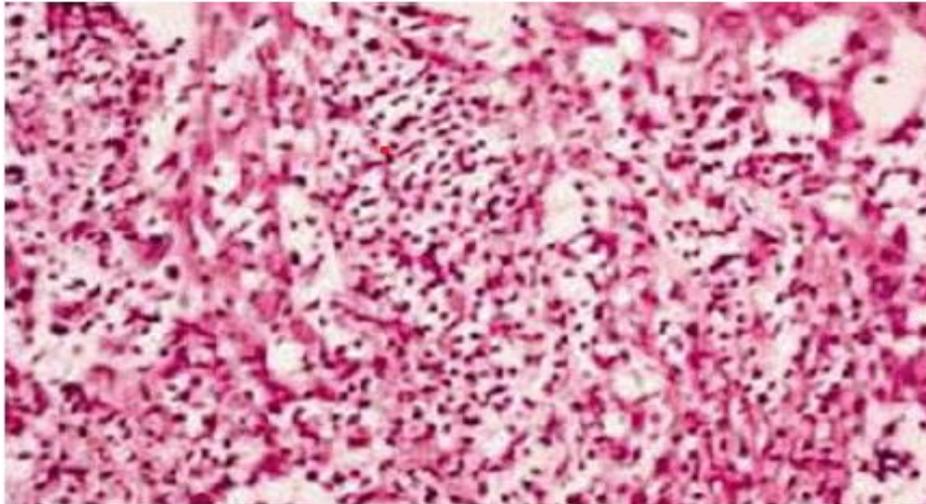


Figura 12. Formación vesicular en la membrana basal, zona acompañada de respuesta inflamatoria en eritema multiforme ⁽³⁷⁾

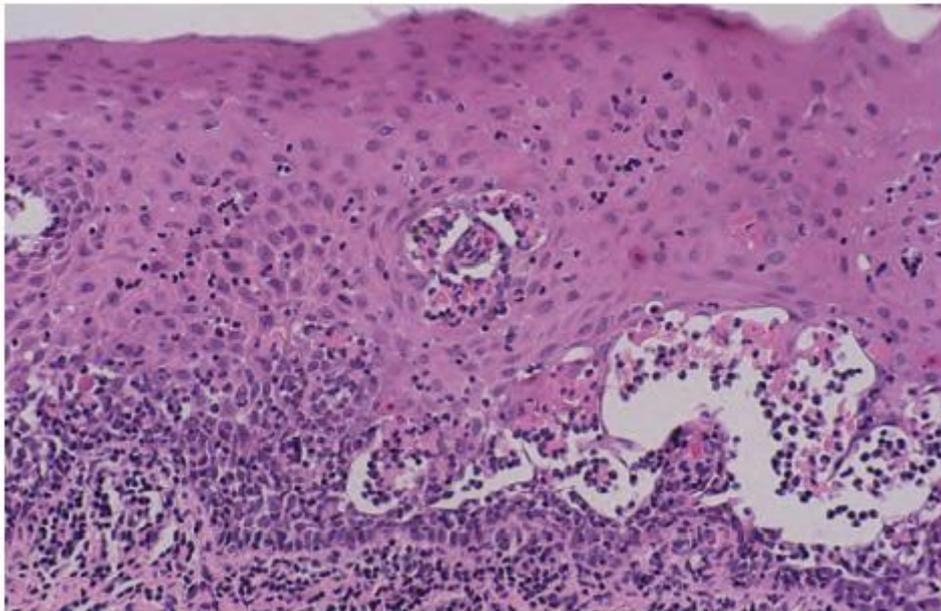


Figura 13. Se muestra inflamacion y formacion de vesiculas intraepiteliales en la porcion basal del epitelio con numerosos queratinocitos necroticos en area ampollar ⁽⁴⁴⁾

CAPITULO 3

3.1 Lesiones esenciales en mucosa

La mucosa oral tiene un sinnúmero de respuestas patológicas conocidas como lesiones esenciales o elementales, tienen la capacidad de clasificar a las lesiones mucocutáneas como consecuencia de agresiones por agentes externos, por manifestación de una enfermedad sistémica, a causa de algún trauma, alguna reacción de un irritante o reacción de hipersensibilidad, incluso por infecciones de microorganismos o por factores sistémicos.

La lesión esencial es el signo más simple y localizado que se puede presentar en una enfermedad. Son manifestaciones objetivas que demuestran procesos patológicos con afectación en mucosa, también consideradas como alteraciones de distintas etiologías en zona del epitelio o en tejido conjuntivo, se diagnostican y reconocen mediante exploración, palpación clínica (características de ciertas enfermedades) o a través de biopsia y estudios histopatológicos indispensables para llegar a un diagnóstico certero.³⁷

Las lesiones elementales se pueden clasificar según la localización en mucosa en: Primitivas o primarias son aquellas que se sitúan sobre la mucosa y las secundarias derivan de las primarias o son consecuencia de la evolución de una lesión primaria en mucosa previamente lesionada.

Lesiones esenciales primarias en mucosa

En esta categoría se presentan la **mácula** o mancha, las cuales son áreas circunscritas de la mucosa con alteración en el color sin causar alteración de relieve ni textura, rodeando mucosa sana (p. ejem. Mancha melánica, melanosis racial, pigmentación exógena o endógena, pigmentación racial, nevo, etc.)

Pápula corresponde a la lesión sólida elevada o plana con coloración semejante a la mucosa adyacente puede ser blanca o roja, única o múltiple.

También se encuentra en esta categoría la **placa** que se entiende como una elevación de la superficie mucosa, bien definida con un diámetro mayor a 5mm, con bordes bien o mal circunscritos y de superficie lisa o rugosa.

Las **úlceras** corresponden a lesiones con pérdida de continuidad del epitelio con una profundidad variable y exposición de tejido conectivo puede aparecer con un

fondo hemorrágico o cubierto por una membrana blanca, gris o amarillenta, presentando bordes lisos, eritematosos, firmes y elevados.

Un **tumor** representa una neoformación en tamaño, forma y consistencia variable, con una tendencia al crecimiento indefinido, circunscrito, palpable y formado por una proliferación celular.

El **nódulo** es una lesión primaria con aumento de volumen, localizado que proviene de tejidos profundos, puede ser sólido, palpable, circunscrito con tamaño que varía de 5 mm incluso centímetros.

La **vesícula** forma parte de una lesión con elevación circunscrita con contenido líquido de diámetro menor a 5mm, localizándose de manera intra o subepitelial.³⁷



Figura 14. Imagen ejemplo de ubicación y conformación de vesículas subepiteliales. Jonh Bavosi ⁽³⁹⁾

Una **ampolla** se manifiesta como elevación circunscrita con contenido seroso mayor a 5 mm de diámetro también localizada infra o subepitelial. Cuando existe ruptura de las ampollas, dejan una lesión secundaria de erosión, se ubica en mucosa yugal, paladar, encía, borde y cara ventral de lengua. La obtención de este tipo de lesiones ampollares a través del estudio complementaria de biopsia se lleva a cabo por maniobra de aspiración o con la técnica análoga del signo de Nikolsky en piel.³⁸

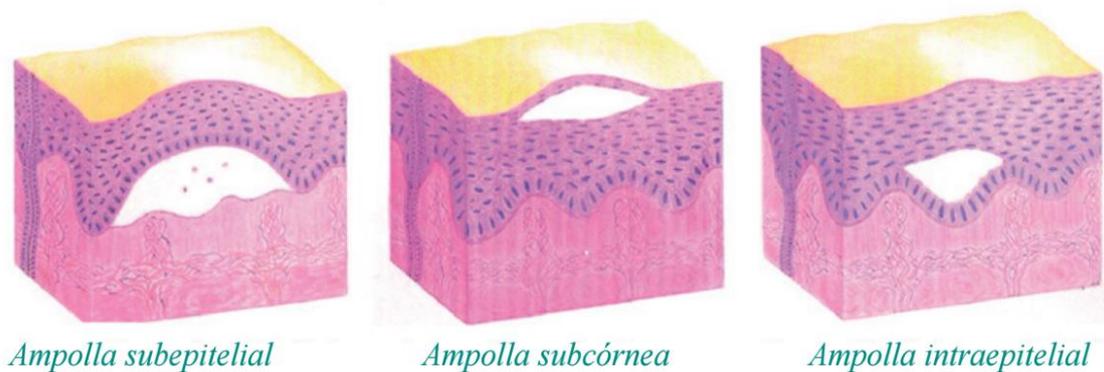


Figura 15. Tipos de ampolla ⁽³⁹⁾

Y por último están la **pústula** siendo una lesión elevada, circunscrita, causada por un aumento de contenido purulento y con consistencia blanda.^{37,38}

Lesiones esenciales secundarias en mucosa

Se presentan en esta sección las **escamas** que son laminillas epidérmicas que se desprenden espontáneamente como resultado en la alteración del proceso de queratinización.

También se presenta las **costras** que son lesiones producto a la desecación de la mezcla de contenido seroso, pus y sangre junto con restos celulares que cubren las lesiones erosivas o ulceradas y de coloración hemática o serohemática.

Las **cicatrices** se encuentran en este grupo y son formaciones de tejido conectivo-epitelial consecuencia de la reparación de un proceso ulcero-inflamatorio, puede ser atrófica o hipertrófica y de coloración rosado. La **atrofia** es la disminución del espesor, consistencia y elasticidad de la mucosa por reducción en el número de capas epiteliales. Y la **erosión** es la pérdida de las capas superficiales del epitelio, con una zona eritematosa y que no deja cicatriz.³⁹

Todas las lesiones descritas desaparecen en un periodo de tiempo aunque algunas requieren un tratamiento que consiste en prescribir anestésicos locales con el propósito de reducir las molestias, así como tratamientos farmacológicos

prescritos por un profesional de salud dependiendo de la lesión y recomendable el uso de colutorios (con clorhexidina al 0.2% o suero salino), como medio antiséptico para evitar una sobreinfección de cualquier de las lesiones, de igual forma emplear el uso controlado de antiinflamatorios comunes como los corticosteroides tópicos, con prescripción recomendada.³⁹

3.2 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EM se realiza integrando historia clínica, exploración clínica, toma de biopsia (cuando hay duda en diagnóstico) y estudios histopatológicos o vinculando los episodios de infecciones herpéticas, bacterianas o por el consumo de diversos fármacos. Los estudios de laboratorio son imprecisos, pero se puede hallar en EM menor datos normales, pero en casos de EM mayor dependiendo de la gravedad se muestra, por ejemplo, un aumento de sedimentación globular, transaminasas, cantidad de leucocitos moderados, enzimas hepáticas, una ligera disminución en proteínas séricas totales, linfopenia.

La técnica de PCR puede ser un auxiliar importante para la detección de VHS (virus de herpes simple) en casos de eritema multiforme asociado al virus, en tanto pruebas de inmunohistoquímica para identificar IFN- γ , y TNF- α son útiles para el diagnóstico de eritema multiforme asociado al consumo de medicamentos.⁴⁰

En casos donde se presenta el síndrome de Steven-Johnson o Necrosis epidérmica tóxica los datos de laboratorio son variados dependiendo si hay involucración de órganos internos.

3.3 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Dentro de los estudios complementarios para llegar al diagnóstico del EM, se recomienda añadir un estudio de inmunofluorescencia con el fin de descartar el diagnóstico con otras entidades para excluir trastornos donde se comprometen lesiones cutáneas y mucosas como penfigoide benigno, pénfigo vulgar, penfigoide ampollar, pénfigo paraneoplásico, estomatitis aftosa recurrente,

gingivoestomatitis, liquen plano, exantemas virales, síndrome de estafilococos en piel, dermatitis herpetiforme, penfigoide ampolloso.⁴¹

Así como también enfermedades autoinmunes como por ejemplo el eritema figurado, lupus eritematoso, pitiriasis rosada, urticaria y exantemas virales.

Las lesiones típicas descritas en el EM se pueden confundir clínicamente con otras condiciones médicas como infección por herpes, tuberculosis, reacciones químicas y/o reacción de hipersensibilidad a medicamentos. Hay incluso casos donde se compara el eritema por su similitud clínica con síndromes como el de Reiter, síndrome de Behcet y síndrome de Sweet.^{42,43}

3.4 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El cuadro clínico inicia durante las primeras 24 a 72 horas con o sin síntomas de fiebre, odinofagia, tos y malestar general con resolución de entre una y dos semanas. En ocasiones hay una aparición continua de lesiones sin interrupción que duran más de un año esta variante se denomina eritema multiforme recurrente asociada con infecciones virales.

En presencia de lesiones centrípetas, simétricas predominantemente en zona de cara, cuello, codos, rodillas, palmas de las manos, plantas de pies, superficies flexoras, tronco (presentaciones típicas o atípicas) y zona foto-expuestas. Las lesiones en un 80% de los casos se pueden manifestarse en membranas mucosas orales, o en zona ocular o zona genital con o sin lesiones asociadas.^{44,45}

También pueden existir erosiones, ampollas y costras en cualquiera de las membranas mucosas, que suelen ser dolorosas y sensibles a la palpación. Esto puede conducir a dificultades al comer y orinar, y en algunos casos se requiere hospitalización.



Figura 16. Se observa costras serohemáticas diseminadas en mucosa labial secundario a ruptura ampollar en un Eritema multiforme.⁴³



Figura 17. a) Imagen clínica de EM con afectación en mucosa oral, b) Mucocutáneo, c) Lesiones en diana típicas con halo edematoso, d) Variante papular atípica compuesta por pápulas eritematosas.⁽⁴⁴⁾

3.5 Manejo y tratamiento odontológico de EM

La terapéutica del eritema multiforme dependerá de la gravedad de cada caso y ayudar a prevenir la recurrencia de las infecciones causadas, en primera estancia por las infecciones debido al virus de herpes (VHS) aunque en la mayoría de los casos el cuadro se resuelve por sí mismo en un período aproximado de dos semanas. La terapéutica también estará basada en reducir el dolor, acortar el proceso y prevenir las futuras reinfecciones.

Cuando se involucran varias mucosas en el EM, se sugiere un tratamiento multidisciplinario tanto en el ámbito médico (dermatológico) y por su puesto dental.

Diferentes autores como Fernández-García, recomiendan como terapia el uso de antivirales como el Valaciclovir o Aciclovir administrado en los primeros síntomas del herpes labial con prescripción de 400 a 800 gramos dos veces al día durante 5 días.^{45,46} Si con el uso de Aciclovir no hay respuesta de remisión, se tendrá como alternativa la Dapsona de 100 o 200 mg al día.

Y para síntomas de cuadro febril y el prurito se suelen indicar analgésicos (como paracetamol en dosis diaria recomendada de 60mg/kg/día), y medidas particulares para la piel en general evitando los vendajes adhesivos para esto se recomienda el uso de vendajes con gasas y vaselina impregnadas de antibióticos tópicos de 3 a 8 horas (contraindicando el empleo de sulfas).

La Tetraciclina de 250 mg cuatro veces al día durante una semana está indicada en casos de EM relacionado con *Mycoplasma pneumoniae*.

De igual manera a nivel odontológico y en lesiones bucales dolorosas se puede incluir la colocación de antiácidos líquidos como barrera protectora de la mucosa, el uso de enjuagues bucales como la clorhexidina al 0.2%(para evitar sobreinfecciones), anestésicos tópicos para las lesiones bucales y en áreas con lesión o costra se aconseja también la aplicación tópica de nitrato de plata al 0.5%.^{47,48}

Si el paciente presenta dolor debido al dolor al ingerir alimentos o bebidas se le administrará hidratación vía intravenosa junto con analgésicos para disminuir las molestias.

Ante casos de Síndrome de Steven- Jonhson (SSJ) o necrólisis epidérmica toxica (NET) cada paciente necesitara hospitalización en cuidados intensivos con un control hidroelectrolítico y tratamiento sistémico con corticoides

sistémicos como la prednisona de 0.5 a 1 mg/kg distribuidos en 7 días u otros fármacos inmunomoduladores como por ejemplo la ciclofosfamida, dapsona, ciclosporina, levamisol, talidomida o el interferón- α .⁴⁹

En cuyos casos donde el Eritema Multiforme (EM) sea desencadenado por fármacos se deberá retirar de manera inmediata el fármaco sospecho.⁵⁰

4. CONCLUSIONES

- El EM es una enfermedad mucocutánea poco frecuente asociada a cavidad oral, que se puede presentar en la práctica odontológica común, y se tiene que diagnosticar por las manifestaciones clínicas, basados en una buena historia clínica integral y estudios complementarios, teniendo en cuenta los antecedentes patológicos, virales (como el VHS), o el uso de medicamentos que pueden preceder al agente causal, así como descartar otras entidades presentes en piel y mucosas para lograr un tratamiento eficaz.
- Es muy importante identificar las lesiones esenciales en mucosa oral y piel circundante a la boca para realizar de forma oportuna el diagnóstico y tratamiento o la interconsulta multidisciplinaria con las especialidades médicas.
- En el ámbito odontológico, los pacientes con diagnóstico de EM es recomendable utilizar antiácidos líquidos como protección de la mucosa que desempeña la función de barrera protectora así como el uso de enjuagues bucales con clorhexidina al 0.2% para evitar sobreinfección. Para el tratamiento EM sintomático se emplea el uso de antihistamínicos orales, analgésicos, corticoides tópicos y cuidados en piel y mucosas orales.
- En casos como el Síndrome de Steven-Johnson y Necrólisis epidérmica tóxica se debe considerar el tratamiento de primera línea a nivel hospitalario por las complicaciones letales. Los criterios para un ingreso hospitalario comprenden lesiones orales que impidan situaciones básicas al paciente como alimentarse, lesiones mucosas extensas y afectación sistémica grave.

- Múltiples autores sugieren que los términos de EM menor y mayor deben ser completamente diferenciados del SSJ y de la NET, pero aún se genera controversia para clasificarlos como entidades diferentes.

5. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scannapieco F, Solomon L, Wadenya R. Aparición de placa dental en humanos y distribución del huésped en estreptococos unidos a la amilasa. *J Dent Res* 1994;73:1627-1635.
2. Park J, Chung H, Choi Y. Fenotipo y residencia tisular de los linfocitos en mucosa oral. *Fronteras en inmunología*. (Internet).2017. Mar 8:8 disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2017.00250/full>.
3. Abiko Y, Saitoh M. Salivary defensins and their importance in oral health and disease. *Curr Pharm Des*.2007 ;13 :3065-3072.
4. Lamont R, Hajishengallis G, Howard F. Microbiología e inmunología oral. *Manual Moderno*. México.2015;2:4046.
5. Casariego Z. Inmunología de la mucosa oral. *Odontoestamol Madrid* vol.28.2012 p. 1-3.
6. Velázquez S, Martínez F. Microorganismos en la cavidad oral: microbiota y biopelícula. *Rev Universitarios potosinos*.2020 p. 19-22.
7. Liébana J. *Microbiología Oral*. 2ª edic. Mc Graw Hill Interamericana. Granada.2002 p 515-526.
8. Escobedo A. Importancia de la homeostasis en la salud oral y sistémica. *Rev ADM*.2021; 78(1): 48-50.

9. Sugawara S, Uehara A, Tamai R. Innate immune responses in oral mucosa. *J Endotoxin Res.* 2002;8: 465-468.
10. Duque D. Reacciones alérgicas: aspectos clave y nuevas perspectivas. *An Fac Cienc Méd.* 2015. Vol 48 p. 69-72.
11. Rajan T. The Gell-Coombs classification of hypersensitivity reactions: a re-interpretation. *Trends Immunol.* 2003;24(7):376-379.
12. González L. Alergias y el sistema inmune. *Rev Fac Cien Salud.* 2014; 1(1) p. 43-51.
13. Vanarsdel P. Trastornos por hipersensibilidad. Ed El manual Merck. 9ª edición. Doyma libros. España .1994:351-382.
14. Scott H, Sicherer M, Donald Y. Avances en enfermedades alérgicas de piel, anafilaxia e hipersensibilidad: reacción a alimentos, medicamentos e insectos. *J Alerg Clin.* 2005. (1):116.
15. Forman R, Koren G, Sher N. Erythema multiforme, Steven- Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Children. *Drug Safety* 2002;25 (13): 965-972.
16. Ayangco L, Roger R. Oral manifestations of erythema multiforme. *Dermatologic Clinic* 2003; 21:195-205.
17. Ayangco L, Sheridan P , Rogers R. Erythema multiforme secondary to herpes simplex infection: a case report .*J Periodontol* 2001; 72: 953-957.
18. Bastuji S, Rzany B, Stern R, Shear N, Nahli L, Roujeau J. Clasificación clínica de casos de necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de Steven-Johnson y eritema multiforme. *Arch Dermatol*, 1993;12(1):92-96.

19. Sokumbi O, Wetter D. Características clínicas, diagnóstico y tratamiento del eritema multiforme; una revisión para el dermatólogo en ejercicio. *Int J Dermatol* 2012;51(8);889-902.
20. Amado S. Lecciones de Dermatología. México. Méndez editores 2001 :455.
21. Brice S, Huff J, Weston WL. Erythema multiforme. *Curr Probl Dermatol* 1990; 2:3-26.
22. Molina A, Crespo V, Naranjo R. Eritema multiforme: descripción de casos y variantes fenotípicas. *Semergen Medicina de Familia* 2015; 41 (4): 232-234.
23. Nanda S, Pandhi D, Reddy. Erythema multiforme in a 9 day old neonate. *Pediatric Dermatology* 2003;20: 454-455.
24. Torres V, Camacho F, Mihm M. Dermatología práctica Ibero latinoamericana. Atlas, enfermedades sistémicas asociadas y terapéutica. México. Imprelibros 2005:469-473.
25. Wetter D, Davis M. Eritema multiforme recurrente: Características clínicas, asociaciones etiológicas y tratamiento en una serie de pacientes en Clínica Mayo del 2000 a 2007. *J Acad Dermatol*.2010, 62: 45-53.
26. Bologna J, Jorizzo J, Rapini R: *Dermatology* 2nd edition. Mosby Elsevier.2008 ,Londres.
27. Paulino L, Hamblin D, Osondu N, Amini R. Variantes del eritema multiforme reporte de un caso y revisión de la literatura. *Cureus*.2018;10(10).
28. Parvinderjit K, Jasbir K. Eritema multiforme-variante oral: Reporte de un caso y revisión de la literatura. *India. J Otolaryngol Head Neck*.2011.

29. Forman R, Koren G, Shear N. Erythema multiforme, Steven-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Children. *Drug Safety* 2002;25(13):965-972.
30. Asz D, López L, Rojas P, Vega E, Arenas R. Eritema multiforme. *Dermatol M.* 2006; 4(4) 270-271.
31. Pereira F, Mudgil A, Rosmarin D. Toxic epidermal necrolysis. *J Acad Dermatol.* 2007;56:181-200.
32. Irigoyen A, Delgado E, Magaña, Robles M, Valdivia A. Respuesta del diagnóstico de la imagen Eritema Polimorfo. *Aten Fam .* 2010;17 (2) 56-57.
33. Hernández C, Restrepo R, Mejía M. Síndrome de Steven- Johnson y Necrólisis epidérmica tóxica. *Rev Asoc Colomb Dermatol.* 2011; 19: 67-75.
34. Heng Y, Lee H, Roujeau J. Necrólisis epidérmica 60 años de errores y avances. *Br J Dermatol.* 2015. 173:1250-1254.
35. Del Pozo B, Lazo A, Carleton B, Castro LI, Rieder M. Una revisión sistemática del tratamiento en síndrome de Steven-Johnson inducido por fármacos y necrosis epidérmica tóxica. *J Popul Clínic Farmacol.* 2011;18(1):121-133.
36. Regezi J. Scrubba J. Patología bucal. Correlaciones clínico-patológicas. 3ed. Editorial McGraw Hill Interamericana. México. 2000.
37. Lanza M, Pérez C. Lesiones elementales de la mucosa oral. Guía para el diagnóstico clínico de la mucosa bucal. *Actas odontológicas.* vol II. 2015 pág. 14-20.

38. Rodríguez M, Portillo A, Lama E, Hernández S. Lesiones bucales asociadas con el uso de prótesis en pacientes de la comunidad de Kantonil. Revista ADM.Yucatán.2014; 71(5) 221-225.
39. Talavera A, Ferreyra R, Dionisio M, Caciva R. Visión dental. Nuevo especial de formación. Manual electr. Lima.2014 :2(5) 8-28.
40. Braunwald E.Harrison: Principios de Medicina Interna. Editorial McGrall-Hill. 16va Edición. México. 2005 p.381-402.
41. Arenas R. Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento. Interamericana McGraw Hill. México 2004. p 336-341.
42. Aurelian L, Ono F, Burnett J. Eritema multiforme asociado al virus del herpes simple(VHS): una enfermedad viral con un componente autoinmune.Dermatol J.2003;9:1.
43. Damm D, Neville B, Allen C,Bouguot J. Oral & maxillofacial Pathology, 2da edic. Philadelphia. 2002.
44. Zegpi T, Castillo A, Salomone B. Caso clínico dermatológico. Rev Chil.Pediatr 2002 vol.73 n° 4 p. 390-391.
45. Neville B,Damm D, Allen, Chi.Oral and maxilofacial pathology. 4th edition.Elsevier.2016: 723-725.
46. Parrillo S. Steven- Jonhson and Toxic epidermal necrolysis. Current Allergy and Asthma Reports.2007;7:243-247.

47. Lanza M, Pérez C. Lesiones elementales de la mucosa oral. Guía para el diagnóstico clínico de la mucosa bucal. Actas odontológicas.vol II. 2015 pag 14-20.
48. Rodríguez M, Portillo A, Lama E, Hernández S. Lesiones bucales asociadas con el uso de prótesis en pacientes de la comunidad de Kantonil. Revista ADM.Yucatán.2014; 71(5) 221-225.
49. Talavera A, Ferreyra R, Dionisio M, Caciva R. Visión dental. Nuevo especial de formación. Manual electr. Lima.2014 :2(5) 8-28.
50. Belon J. Consejos en la farmacia. Elsevier. Barcelona.1995.