



Facultad de Odontología



Encomienda Orden
Civil de Sanidad

**ERITEMA MULTIFORME Y SÍNDROME DE
STEVENS-JOHNSON/NECRÓLISIS EPIDÉRMICA
TÓXICA: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y CLÍNICOS
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA**



TRABAJO FIN DE GRADO

Alumna: Judith Gómez García

Grado en Odontología

Tutora: Dra. Josefa María García Montes

Departamento de Medicina

Curso 2019/2020



D^a. JOSEFA MARÍA GARCÍA MONTES, Doctora en Medicina y Cirugía, Profesora Titular de Universidad del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de Sevilla,

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado “ERITEMA MULTIFORME Y SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON/NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y CLÍNICOS”, desarrollado por JUDITH GÓMEZ GARCÍA, estudiante del Grado en Odontología de esta Facultad, ha sido realizado bajo mi dirección, habiendo la que suscribe revisado el mencionado trabajo y está conforme con su presentación como Trabajo Fin de Grado para ser juzgado por el Tribunal que en su día se designe.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, firmo el presente certificado en Sevilla a 21 de Mayo del 2020.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Josefa María García Montes', is written over a faint circular stamp.

Fdo: Josefa María García Montes
TUTORA



Facultad de Odontología



Encomienda Orden Civil de Sanidad

D/Dña. (Apellidos y Nombre)

GÓMEZ GARCÍA JUDITH

.....
53987008-M

con DNI alumno/a del Grado en Odontología de la Facultad de Odontología (Universidad de Sevilla), autor/a del Trabajo Fin de Grado titulado:

ERITEMA MULTIFORME Y SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON/NECRÓLISIS
EPIDÉRMICA TÓXICA: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS Y CLÍNICOS

.....
DECLARO:

Que el contenido de mi trabajo, presentado para su evaluación en el Curso

2019/2020

....., es original, de elaboración propia, y en su caso, la inclusión de fragmentos de obras ajenas de naturaleza escrita, sonora o audiovisual, así como de carácter plástico o fotográfico figurativo, de obras ya divulgadas, se han realizado a título de cita o para su análisis, comentario o juicio crítico, incorporando e indicando la fuente y el nombre del autor de la obra utilizada (Art. 32 de la Ley 2/2019 por la que se modifica el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, BOE núm. 53 de 2 de Marzo de 2019)

APERCEBIMIENTO:

Quedo advertido/a de que la inexactitud o falsedad de los datos aportados determinará la calificación de **NO APTO** y que **asumo las consecuencias legales** que pudieran derivarse de dicha actuación.

Sevilla, 21 de mayo de 2020.

(Firma del interesado)

Fdo.: JUDITH GÓMEZ GARCÍA

Agradecer a mi familia, por su apoyo y amor incondicional y por brindarme toda su energía durante estos cinco años, sin ellos no lo hubiera conseguido.

A la Dra. Josefa García Montes, por su implicación y ayuda desde el primer momento, su comprensión a pesar de las circunstancias excepcionales y por transmitir de una forma tan especial su conocimiento y ganas de aprender.

Gracias, Judith.

RESUMEN:

Introducción: En el año 1993, un grupo internacional de expertos contemporáneos propuso establecer un consenso sobre el concepto, la clasificación fisiopatológica y tratamiento de dos patologías mucocutáneas, anteriormente incluidas como una sola entidad: Eritema Multiforme (EM) y el espectro Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis Epidérmica Tóxica (SSJ-NET). Tras la nueva clasificación, el diagnóstico de estas dos enfermedades radica esencialmente en el porcentaje de desprendimiento epidérmico y en la morfología clínica característica de las lesiones individuales.

Objetivos: El objetivo principal de este trabajo es hacer una revisión sobre el diagnóstico diferencial de EM y SSJ-NET, así como de esclarecer los conceptos de cada patología, respectivamente. Por otro lado, se propone definir los criterios clínicos y diagnósticos establecidos, aclarar la etiología y patogenia de cada enfermedad, describir las manifestaciones clínicas y conocer el pronóstico y la morbimortalidad.

Material y método: Se realizó una revisión de ensayos clínicos y revisiones bibliográficas con menos de 10 años, realizados en humanos y en inglés y español.

Resultados: Se plantearon 12 estrategias de búsqueda, de las cuales se obtuvieron 441 artículos. Una vez aplicados los criterios de inclusión, se obtuvieron 25 artículos definitivos.

Conclusiones: EM y SSJ-NET corresponden a dos entidades patológicas cuyo diagnóstico diferencial se basa en la anamnesis y exploración de las manifestaciones clínicas. El principal factor desencadenante del EM es una infección por VHS, sin embargo, SSJ-NET se debe a una reacción adversa en respuesta a fármacos. Las manifestaciones orales del EM predominan en labios y mucosa oral no queratinizada, mientras que la afectación gingival no es frecuente; en el SSJ, aparecen en forma de estomatitis generalizada. La morbimortalidad es más elevada en SSJ-NET que en el EM, por lo que es esencial el ingreso precoz en una unidad de quemados o cuidados intensivos. De los veinticinco artículos revisados en la discusión, seis de ellos describen ambas patologías de forma confusa, de los cuales cinco pertenecen a revistas del área de Odontología y uno al área de Medicina.

Palabras clave: Eritema Multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica, Manifestaciones Orales, Gingivitis Descamativa, Herpes Simple.

ABSTRACT:

Introduction: In 1993, an international group of contemporary experts proposed to establish a consensus on the concept, physiopathological classification and treatment of two mucocutaneous pathologies, previously included as a single entity: Erythema Multiforme (EM) and the spectrum Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis (SJS-TEN). According to the new classification, the diagnosis of these two diseases lies essentially in the percentage of epidermal detachment and the characteristic clinical morphology of the individual lesions.

Objectives: The main objective of this paper is to review the differential diagnosis of EM and the SJS-TEN spectrum, as well as to clarify the concepts of each pathology, respectively. On the other hand, it proposes to define the established clinical and diagnostic criteria, to clarify the etiology and pathogenesis of each disease, to describe the different clinical manifestations and to know the prognosis and possible morbimortality.

Material and methods: Clinical trials and literature reviews in the last 10 years were reviewed. Other inclusion criteria were in humans and in English and Spanish.

Results: Twelve search strategies were proposed, of which 441 articles were obtained. Once the inclusion criteria were applied, 25 definitive articles were obtained.

Conclusions: EM and SJS-TEN are two pathological entities whose differential diagnosis is based on anamnesis and clinical manifestations. The main trigger of EM is an HSV infection, however, SJS-TEN is due to an adverse reaction in response to drugs. Oral manifestations of EM predominate on the lips and non-keratinised oral mucosa, while gingival involvement is rare; By the contrary, a widespread stomatitis is typical in SJS-TEN. Morbidity and mortality are higher in SJS-TEN, so early admission to a Burn Unit is essential. Twenty-five articles were reviewed in the discussion, of which six described both pathologies in a confusing way (five of them belonged to Dentistry journals).

Key words: Erythema Multiforme, Stevens-Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis, Oral manifestations, Desquamative gingivitis, Herpes Simplex Virus.

ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN:	- 4 -
ABSTRACT:	- 5 -
I. INTRODUCCIÓN	- 1 -
1. ERITEMA MULTIFORME	- 1 -
A) Concepto y clasificación	- 1 -
B) Epidemiología	- 1 -
C) Etiopatogenia	- 2 -
D) Manifestaciones clínicas	- 3 -
E) Diagnóstico	- 4 -
F) Tratamiento	- 5 -
2. SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON/NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA	- 6 -
A) Concepto y clasificación	- 6 -
B) Epidemiología	- 6 -
C) Etiopatogenia	- 6 -
D) Manifestaciones clínicas	- 9 -
E) Diagnóstico	- 10 -
F) Tratamiento	- 10 -
II. JUSTIFICACIÓN	- 13 -
III. OBJETIVOS	- 14 -
IV. MATERIAL Y MÉTODO	- 15 -
V. TABLA DE RESULTADOS	- 18 -
VI. DISCUSIÓN	- 25 -
VII. CONCLUSIONES	- 34 -
VIII. BIBLIOGRAFÍA	- 35 -
IX. ANEXO: TABLAS E IMÁGENES	- 40 -

I. INTRODUCCIÓN

En el año 1993, un grupo internacional de expertos contemporáneos propuso establecer un consenso sobre el concepto, la clasificación fisiopatológica y tratamiento de dos patologías mucocutáneas, anteriormente incluidas como una sola entidad: Eritema Multiforme (EM) y el espectro Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis Epidérmica Tóxica (SSJ-NET).

Las similitudes en los hallazgos clínicos e histopatológicos han llevado durante décadas a la controversia sobre la distinción entre EM y síndrome de Steven-Johnson (SSJ). Sin embargo, cada vez existe más evidencia de que el EM es una condición distinta de SSJ y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), debido a diferencias en cuanto a la etiología, presentación clínica, y etiopatogenia. (1)(2)

1. ERITEMA MULTIFORME

A) Concepto y clasificación

El Eritema Multiforme (EM) es un síndrome mucocutáneo agudo, autolimitado, habitualmente leve y, a menudo, recurrente. (3)(4)(5)

La clasificación clínica del EM se basa generalmente en la gravedad de la afección, por lo que podemos distinguir dos cuadros clínicos: EM *menor* (EMm) y EM *mayor* (EMM). (1) En ambos, la piel se ve afectada menos del 10% de la superficie corporal, siendo la distribución de las lesiones simétrica y con predilección por las superficies extensoras de las extremidades. En el EMM la afectación mucosa es mayor, con dos o más localizaciones afectadas (la más común la mucosa oral), mientras que en el EMm la afectación mucosa suele ser rara. (1)

B) Epidemiología

Se considera que el EM es bastante común, pero se desconoce su incidencia real dado que los datos disponibles se limitan a los casos que, por su gravedad, requieren hospitalización, los cuales tienen una frecuencia anual de 1 a 6 casos por millón. (3) Las formas leves de EM son más comunes que las más graves, y, además, suele afectar en mayor parte a adolescentes y adultos jóvenes. (3)(6) Existe un predominio masculino en la aparición de la enfermedad (7), aunque algunos estudios sugieren que es mayor en las mujeres (relación 1.5:1.0). (1)

C) Etiopatogenia

La mayoría de los casos de EM, sobre todo los recurrentes, están relacionados con infección por virus herpes simple tipo I, y en menor medida, por el tipo II. (3)(5)(7)(8) Un 50% de pacientes con EM han tenido un brote previo de herpes labial, el cual suele preceder a las lesiones del EM entre 3 a 14 días. Por diagnóstico molecular, se puede detectar en el 80% de las células epidérmicas de las pápulas eritematosas ADN del virus.(7)

M. pneumoniae es la segunda causa más importante, pudiendo ser la etiología principal en pacientes pediátricos. (3)

Hasta la actualidad no se conoce predisposición genética para desarrollar EM, aunque algunos estudios han demostrado asociación con HLA-B62 (B15), HLA-B35 y HLA-DR53 en casos recidivantes. (7)

Según *Ariane Auquier-Dunant et al*, el EMM no está relacionado con infección por VIH, cáncer ni enfermedades vasculares del colágeno. Sin embargo, la exposición a fármacos sospechosos podría ser un factor etiológico, pero solo en el 5% de los casos en comparación con SSJ, solapamiento de SSJ-NET o NET. (9)

Los casos idiopáticos de EM son aquellos en lo que no es posible detectar una infección por el VHS ni otra etiología. Algunos de estos casos responden al tratamiento antiviral profiláctico y, por ende, es probable que hayan sido desencadenados por la infección asintomática de VHS. (3)

Los mecanismos patogénicos de la aparición de EM relacionado con VHS han sido estudiados en profundidad, a diferencia de los mecanismos fisiopatológicos del EM secundario a otras causas. (3) Éstos se corresponden a una reacción inmune de hipersensibilidad tipo IV mediada por células T como respuesta a las proteínas del VHS, lo que causa un ataque citotóxico dirigido a los queratinocitos que expresan dichos antígenos. (8)(10) Se ha postulado que macrófagos circulantes transportan los fragmentos de ADN del VHS a distintos puntos de la piel, conduciendo a un reclutamiento de linfocitos CD4+ específicos para herpes simple en el infiltrado dérmico, los cuales producen IFN- γ . Esto inicia una cascada inflamatoria que lleva al desarrollo de las lesiones típicas del EM. El ataque inmunológico específico sobre los queratinocitos lo realizan los linfocitos T CD8+ que inducen la apoptosis de queratinocitos aislados, conocida como fenómeno de ‘necrosis celular en satélite’. (7)

D) Manifestaciones clínicas

En la mayoría de los casos, el EMm no viene precedido por síntomas prodrómicos. En el EMM no suelen ser frecuentes, pero cuando están presentes, pueden aparecer síntomas leves, como fiebre o escalofríos, y sugerir una infección de las vías respiratorias altas. (1)(3) En la anamnesis, deben repasarse los eventos de tres semanas precedentes al cuadro para detectar cualquier agente precipitante, especialmente el herpes recurrente. (3)

Lesiones cutáneas

Las lesiones clásicas del EM son dianas típicas o atípicas sobreelevadas de predominio acral (manos y pies, codos y rodillas, cara y cuello) y distribución simétrica, y la extensión del despegamiento siempre es inferior al 10%. En el EM menor la afectación sistémica es escasa y solo se afecta una mucosa, mientras que en el EMM puede existir de forma leve un compromiso del estado general y hay dos o más mucosas afectadas. Dichas lesiones presentan signo de Nikolski negativo. (1)(11) Las lesiones cutáneas generalmente sanan sin ninguna complicación o secuela, pero puede ocurrir hiperpigmentación de la piel. (4)

Las lesiones en diana típicas se caracterizan por ser placas individuales de menos de 3 cm de diámetro, con una forma redonda regular, bordes bien definidos y al menos tres zonas bien diferenciadas: dos anillos concéntricos, que corresponden a un halo eritematoso y un infiltrado pálido, alrededor de un disco o una ampolla oscura central. Suelen disponerse acralmente y están relacionadas con infecciones herpéticas. (3)(2)(6)

Por otra parte, las lesiones en diana atípicas fueron definidas como placas redondeadas, con solo dos zonas bien diferenciadas y/o el borde pobremente definido, las cuales pueden ser palpables o no palpables, siendo en estas últimas el centro vesiculoso o bulloso. (2)

Lesiones mucosas

El 70% de pacientes diagnosticados de EM suelen presentar lesiones en las mucosas, principalmente en la cavidad oral. (1)(3)(12) El EM mayor presenta manifestaciones en dos o más mucosas diferentes, siendo el lugar más común la cavidad oral. Aunque puede afectar a cualquier parte de la mucosa no queratinizada (8), suele tener predilección por los labios y la mucosa bucal (**Fig 1**), seguida de la encía libre, lengua y el bermellón labial. (6)(12)(13) Con menos frecuencia, aparecen lesiones en el suelo de boca, paladar y encía queratinizada. (3)(1) En algunos estudios, la afectación del

EM en la encía se considera causa etiológica de “gingivitis descamativa”. (13) Las lesiones comienzan como áreas de eritema con edema que progresan a placas eritematosas y ampollas, además de lesiones erosivas extendidas con formación de pseudomembranas. (1)(13) La mucosa ocular y genital también pueden desarrollar lesiones con frecuencia (3)(4).

Dentro del EM *menor*, las lesiones mucosas son menos comunes, manifestándose en la mayoría de los casos en mucosa labial o en el borde del bermellón en forma de vesículas o ulceraciones dolorosas, hemorrágicas y superficiales. Ocasionalmente, el EMm puede aparecer únicamente en la mucosa oral sin ninguna manifestación en la piel. (1)(14)(15)

E) Diagnóstico

El diagnóstico de EM se basa principalmente en la historia clínica (anamnesis) y en la presentación clínica de la patología, (1) por lo que es importante indagar acerca de si el paciente ha tenido síntomas recientes de infección (VHS, *M. pneumoniae*) o sobre el uso de fármacos. (4) Sin embargo, existen diferentes hallazgos histológicos compatibles con EM que son útiles en casos atípicos para excluir diagnósticos como lupus eritematoso, vasculitis o enfermedades ampollas. (7)

Pruebas complementarias

El EM se puede dividir histológicamente en subtipos epidérmico, dérmico o mixto según el predominio de varias características histológicas, las cuales dependen del momento de la biopsia durante el curso de la enfermedad y la localización de ésta (lesiones en diana típicas o atípicas). (5)(6)

En las lesiones típicas de diana del EM se puede observar una reacción inflamatoria dérmica prominente con edema, vasodilatación y un infiltrado linfocítico alrededor de los vasos sanguíneos, además de necrosis en satélite de queratinocitos en la membrana basal. En los casos más graves de la enfermedad, puede existir necrosis de toda la dermis con formación de ampollas subdérmicas. (5)(14) Los cambios epidérmicos, como la necrosis, son más comunes en lesiones de larga evolución y en la zona central oscura de las lesiones diana y ampollas (6). En el caso de la mucosa, las lesiones demuestran una respuesta inflamatoria no específica con una necrosis epitelial marcada. (14)

Sin embargo, el propósito de la inmunofluorescencia directa en el EM es obtener hallazgos de otras patologías que se consideran dentro del diagnóstico diferencial, como las enfermedades ampollosas autoinmunes. (4)(6)

F) Tratamiento

El tratamiento del EM depende de la etiología subyacente y de la gravedad de la enfermedad. Si el VHS es la causa, la opinión de los expertos se basa en la administración temprana de Aciclovir oral para reducir la severidad y la duración de la erupción. (4)(5) En casos con alta sospecha de EM inducido por fármacos, la primera medida es la suspensión del fármaco en concreto para evitar consecutivamente la reexposición al mismo o la exposición a medicamentos con potencial de reactividad cruzada debido a estructuras químicas similares. (5)

La afectación a las mucosas puede ser muy dolorosa. Según varios estudios, existen algunas opciones de tratamiento como gel de corticoides tópicos, antisépticos orales o soluciones anestésicas. (16) Los casos más graves pueden afectar a la ingesta oral de alimentos, lo que conduce a la hospitalización para el aporte intravenoso de fluidos y electrolitos, siendo ésta la principal causa de morbilidad. (4)

En los casos de EM asociado a VHS recurrente, se recomienda la administración continua de terapia antiviral profiláctica para evitar nuevos brotes. (4)(16) *Tatnall y cols.* realizaron un estudio doble ciego durante 6 meses con placebo en 20 pacientes con EM recurrente, de los cuales 15 tenían asociación a VHS, con aciclovir 400 mg dos veces al día. El estudio mostró una superioridad significativa del Aciclovir en comparación al tratamiento con placebo con respecto a la prevención de nuevos brotes de EM. Además, después de la interrupción de Aciclovir, una fracción de los pacientes permaneció en remisión clínica, mientras que todos los pacientes tratados con placebo mostraron recurrencia. (5)

2. SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON/NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA

A) Concepto y clasificación

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) son reacciones mucocutáneas agudas, infrecuentes y potencialmente fatales, desencadenadas principalmente por fármacos. (3)(7) Dadas las similitudes de las manifestaciones clínicas y los signos histopatológicos, los factores de riesgo y la etiología medicamentosa, estos dos cuadros representan variantes de gravedad del mismo espectro que difiere únicamente en el porcentaje de superficie corporal afectada. (3)(17)

Según el nivel de desprendimiento epidérmico, el mayor factor pronóstico, se consideraría SSJ cuando existen áreas de despegamiento menor al 10% de la superficie corporal, “solapamiento SSJ-NET” cuando se da entre un 10-30% y NET si el desprendimiento sobrepasa el 30% de la superficie corporal. (2)(12)

B) Epidemiología

El espectro SSJ-NET es una enfermedad inusual, generalmente causada por una reacción de hipersensibilidad a fármacos, aunque no de forma exclusiva. (18)

La incidencia de la NET y del SSJ se estiman entre 1 y 1,4 y entre 1 y 3 casos por millón de habitantes y año, respectivamente. La mortalidad oscila entre el 30 y el 35% en el caso de la NET, entre el 10 y el 15 % en los casos de superposición y aproximadamente el 5% en el SSJ. (11)(17) Los factores predictores de mortalidad más destacados son la edad, comorbilidades preexistentes, neoplasias hematológicas, septicemia, neumonía, tuberculosis e insuficiencia renal. (18) El riesgo de SSJ-NET aumenta en pacientes poli-medicamentados, por ello su frecuencia es mayor en ancianos y mujeres. (11) No existe predominio étnico de la patología, pero puede haber un componente hereditario de esta condición en los pacientes. (16)

C) Etiopatogenia

En la etiología del SSJ y NET debemos considerar los fármacos y las enfermedades asociadas al paciente. Cualquier fármaco puede desencadenar tanto un SSJ como una NET, aunque los más frecuentes pertenecen al grupo de los antibióticos, sobre todo sulfamidas, antiepilépticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y alopurinol. (11) Otros estudios afirman que la penicilina y las cefalosporinas también están

implicadas como fármacos de sospecha de forma significativa. (17) Además, es más frecuente en individuos con alteraciones inmunológicas incluyendo ancianos, conectivopatías, VIH o neoplasias. (11) En cuanto al SSJ, el VHS juega un porcentaje pequeño, aunque relevante, en los factores etiológicos principales, a diferencia de en la NET o el solapamiento. (9)

Aunque existen determinados factores etiológicos, ciertos grupos de pacientes son más susceptibles de padecer estas reacciones adversas a medicamentos que otros debido a la predisposición genética. (17)

Con respecto al mecanismo de acción patogénico, el SSJ-NET se debe principalmente a un efecto acumulativo de riesgos alineados relacionados con la estructura de un fármaco concreto y la predisposición genética del paciente (HLA, características del metabolismo del fármaco y clonotipos de células T). (19)

- **Mecanismos genéticos:** la capacidad de inducir respuestas citotóxicas en SSJ-NET se genera mediante el reconocimiento de fármacos responsables por parte de moléculas específicas de HLA. (19)

La asociación con un alelo de riesgo HLA específico parece ser necesario, pero no suficiente para el desarrollo de SSJ-NET. Factores adicionales, como las diferencias individuales en el metabolismo o el aclaramiento de los medicamentos, también pueden desempeñar un papel importante en el desarrollo, de SSJ-NET. (19)

- **Mecanismos inmunológicos:** en el caso de SSJ y NET, el mecanismo causal es una respuesta inmunológica tipo adaptativa debido a una hipersensibilidad retardada de clase IV, según la clasificación de Gell y Coombs. (17)

Los fármacos tienen bajo peso molecular, por lo que pueden ser reconocidos como antígenos extraños por parte de los receptores TCR de las células T para desencadenar respuestas inmunes adaptativas. En algunos casos, los fármacos pueden interactuar directamente con los TCRs involucrados en la presentación de moléculas HLA por parte de las células presentadoras de antígeno. El complejo HLA-fármaco-TCR inicia una serie de reacciones inmunes que podrían resultar en la activación de células citotóxicas CD8+ mediadas por células T y células NK. (19) Las citoquinas también forman parte de la patogenia del SSJ-NET: TNF- α , IFN- γ , otras citoquinas y receptores de quimiocinas, los cuales son responsables

de la proliferación, el tráfico y la activación de las células T, han sido encontrados en las lesiones cutáneas, fluidos de ampollas, células de ampollas, células mononucleares de sangre periférica o plasma de pacientes SSJ-NET. Varios estudios han demostrado que TNF- α se expresa significativamente en dichas lesiones y que puede inducir la apoptosis celular y una respuesta inflamatoria. (19) La teoría principal para explicar el desprendimiento epidérmico severo de esta enfermedad es la apoptosis de queratinocitos, la cual se debe a citotoxicidad mediada por linfocitos T CD8+ específicos para un fármaco y por células NK (“natural killer”). (19)(20) La activación de estas células tiene lugar cuando el fármaco interactúa con el complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (CMH I) y los receptores T. (17) No obstante, la apoptosis masiva de queratinocitos que se produce en las grandes lesiones de la epidermis y las mucosas no puede ser explicada únicamente por la inducción de dichos mecanismos citotóxicos. (3)(11) Durante años se sospechó que la expansión se debía a citoquinas, en especial al TNF- α y al ligando soluble Fas (Fas-L). Sin embargo, según *Chung et al.*, estudios recientes demostraron que el mediador clave de la apoptosis en las lesiones cutáneas de SSJ-NET sería la granulicina, encontrada en concentraciones de dos a cuatro veces más altas que el resto de los mediadores en los fluidos de las ampollas.(3)(20)

Tras la activación de las células T y las NK, varias moléculas de señalización citotóxica, incluidas la granulicina, la perforina/granzima B y el ligando Fas / FasL, inducen la activación de unas enzimas citosólicas denominadas *caspasas* que desemboca en la “muerte programada celular”, causante de la extensión de las lesiones cutáneas para inducir la apoptosis de los queratinocitos. (7)(19) La granulicina está presente en los gránulos de los linfocitos T CD8+ y las células NK, junto con las perforinas y la granzima B, las cuales son secretadas por exocitosis. Las perforinas permiten a las demás moléculas introducirse en los queratinocitos, provocando la apoptosis por daño a la membrana celular e interrupción del potencial transmembrana mitocondrial. (17) Por otra parte, el mecanismo apoptótico de los receptores de muerte celular tales como el R-TNF (receptor del factor de necrosis tumoral) o (Fas), provocarían la activación de las caspasas mediante la unión a sus ligandos (TNF- α y FasL). A diferencia de otras reacciones a fármacos, en la NET esta vía se encuentra amplificada debido a la regulación al alza en la expresión de dichos ligandos. (11) **(Fig 2)**

D) Manifestaciones clínicas

En la mayoría de los casos, aparece en primer lugar un conjunto de síntomas prodrómicos no específicos 7 a 14 días antes del desarrollo de las lesiones, tales como fiebre, malestar, tos, dolor de cabeza, mialgia, rinitis o náuseas. (16)

Lesiones cutáneas

Dentro del complejo SSJ-NET, las lesiones corresponden a máculas con o sin ampollas, o a dianas atípicas planas, las cuales comienzan predominantemente en el tronco, con afectación posterior del cuello, cara y en la porción proximal de extremidades superiores, con distribución bilateral y simétrica. (17) La extensión máxima del despegamiento epidérmico es el criterio fundamental que permite clasificar a los pacientes entre SSJ-superposición-NET. Así, esta superficie es menor del 10 % en el SSJ, del 10-30 % en el síndrome de superposición y mayor del 30 % en la NET. (11) **(Fig 3)**

Las dianas atípicas fueron definidas en el apartado correspondiente del EM. Las máculas, con o sin ampollas, se presentan como lesiones no palpables, eritematosas o purpúricas, con irregularidad de forma y tamaño, y a veces confluentes. (2)

Las ampollas surgen como consecuencia de la necrosis de queratinocitos, causando un desprendimiento subepidérmico (Nikolski positivo) (17). Existen complicaciones sistémicas de gravedad como la sepsis por infección generalizada de la piel, insuficiencia renal o complicaciones cardíacas y pulmonares que pueden conducir a la muerte en un porcentaje significativo. (16)

Lesiones mucosas

Muchas superficies mucosas se ven gravemente afectadas: las lesiones generalmente comienzan con dolor y sensaciones de ardor en los labios, conjuntivas y genitales, seguido de lesiones ampollosas edematosas, eritematosas y flácidas, que se rompen y tienden a extenderse. (19)

En cuanto a la cavidad oral, el 90% de los pacientes manifiestan lesiones en los labios, la mucosa bucal y el paladar (17) que aparecen como erosiones muy dolorosas y hemorrágicas, recubiertas por pseudomembranas de color grisáceo. (19) En ocasiones, el tejido de desprendimiento hemorrágico se extiende a toda la mucosa oral, e incluso a la laringe, el esófago o el árbol respiratorio. (16) Las conjuntivas pueden verse afectadas en un 85% (17), dando lugar a ulceraciones corneales y uveítis, cuyas cicatrizaciones pueden causar ceguera. (16) La mucosa genital suele verse involucrada en un 40-60% de los

pacientes, incluyendo erosiones dolorosas del glande, el pene, la vulva y la vagina, pudiendo aparecer retención urinaria y sinequias. (17)(19)

E) Diagnóstico

El diagnóstico de SSJ-NET se basa en la evaluación clínica junto con los correspondientes hallazgos histopatológicos en la biopsia de las lesiones, los cuales son claves para descartar otras patologías que puedan imitar este síndrome. Las características histológicas más relevantes incluyen necrosis generalizada de queratinocitos, vacuolización de la membrana basal, separación de la unión dermoepidérmica con la consiguiente formación de ampollas subepidérmicas e infiltrado inflamatorio linfocítico moderado, siendo más predominantes los linfocitos CD8+ en la epidermis y los CD4+ en la dermis papilar. En algunos casos, dicho infiltrado puede acompañarse de histiocitos y eosinófilos. (17)(18)(19)(21)

F) Tratamiento

Existen tres principios firmemente establecidos y demostrados para aumentar la supervivencia en los pacientes de NET, que corresponden a la retirada anticipada del fármaco responsable, un diagnóstico precoz y la derivación inmediata a una unidad de quemados. (22)(23) Además del cuidado especializado de la piel, éstos requieren un manejo cuidadoso del equilibrio de fluidos, alteraciones electrolíticas, función respiratoria, nutrición, infección y dolor. (22)

Los corticoides sistémicos se han considerado durante un largo periodo de tiempo un tratamiento de primera línea para SSJ-NET. En ninguno de los estudios publicados en los últimos 15 años se ha encontrado una mayor mortalidad asociada con corticosteroides en el tratamiento de SSJ en comparación con la terapia de apoyo únicamente. (24) Sin embargo, según *Downey et al.*, en la NET se han asociado con aumento de mortalidad, tasas más altas de sepsis e ingresos hospitalarios prolongados. Esta asociación podría ser debido a un mayor riesgo de infección y peor cicatrización de heridas. (22) Sin embargo, otros estudios han informado una disminución de las tasas de mortalidad anticipadas con dosis altas de Dexametasona (100 mg IV-3 días) y Metilprednisona (1000 mg IV durante 3 días). (23)

Hasta la fecha, la IgG intravenosa ha sido el principal foco de atención terapéutica. Se cree que anticuerpos anti-Fas u otros inhibidores pueden prevenir la apoptosis de queratinocitos. (22)(23) En un estudio retrospectivo con 64 pacientes con solapamiento SSJ-NET o NET tratados con IGIV se encontró que el uso de ésta hace no tiene beneficios de supervivencia en la superposición de SSJ-NET o NET. Además, un metaanálisis publicado recientemente también confirmó esta observación y no mostró diferencias en la mortalidad al comparar pacientes que reciben IGIV con los que reciben atención de apoyo. (25)

La ciclosporina ha sido utilizada en el tratamiento de la NET debido a la inhibición de linfocitos T CD8+, sus posibles efectos antiapoptóticos y como resultado, la reducción de la destrucción epidérmica. (23)(24) Por tanto, varios autores sugieren que la ciclosporina puede mejorar las tasas de mortalidad de SSJ-NET. (25)

Según *Gilbert y Scherrer* (2019) a pesar de la falta de ensayos de control aleatorios para la indicación, la ciclosporina a una dosis de 3 mg / kg / día por vía oral o vía administración nasogástrica parece tener un beneficio de mortalidad en el tratamiento de SSJ-NET. (26)

Recientemente, se ha mostrado gran interés por el papel de los inhibidores de TNF, los cuales previenen la apoptosis. En algunos casos se produjo una resolución rápida de lesiones cutáneas después de la administración de terapia sistémica de anti-TNF con Infliximab (5 mg / kg como dosis de disparo único). (23)

La talidomida es otro potente inhibidor del TNF- α , que resultó ser convincentemente perjudicial para los pacientes de NET. (23) En un estudio aleatorizado y controlado para evaluar el tratamiento adyuvante de SSJ- NET, 10 de 12 pacientes con NET que recibieron talidomida murieron (frente a solo 3 de 10 en los controles). Se supuso que la mayor tasa de mortalidad podría ser atribuible a un incremento paradójico de producción de TNF- α basado en mayores niveles de éste en el plasma en el grupo de talidomida. (24)

Otra alternativa podría ser la plasmaféresis, la cual ha sido beneficiosa en varios estudios de caso-control en pacientes con NET, basándose en el principio de que podría eliminar el fármaco, los metabolitos del fármaco o los mediadores citotóxicos de la circulación. (27)

El pronóstico de SSJ-NET presenta una relación directa con el grado de desprendimiento epidérmico. La causa principal de fallecimiento es la infección, además de otras complicaciones fatales como embolia pulmonar, dificultad respiratoria, hemorragias gastrointestinales, así como insuficiencia cardíaca y/o renal. Se puede evaluar rápidamente en las primeras etapas de la enfermedad a través de un sistema de puntuación denominado SCORTEN. Se trata de una herramienta basada en siete factores clínicos y de laboratorio fácilmente obtenibles, como se muestra en la **Tabla I**. La tasa de mortalidad aumenta de 3.2% con una puntuación de 0–1 a un 90% con una puntuación de 5 o más. (22)(23)

Los pacientes que sobreviven a SSJ-NET pueden desarrollar secuelas tardías, algunas de las cuales pueden estar asociadas con una morbilidad significativa. Los estudios de resultados a largo plazo destacan complicaciones mucocutáneas, oculares, en el tracto respiratorio y gastrointestinal e incluso secuelas psicológicas. (28)

II. JUSTIFICACIÓN

Los criterios diagnósticos del Eritema Multiforme y el espectro SSJ-NET fueron establecidos por Bastuji-Garin et al en 1993, con el fin de alcanzar un consenso internacional para poder definir claramente las dos patologías. El propósito principal de dicho consenso consiste en evitar la terminología ambigua y definir claros criterios diagnósticos, para así, conseguir un manejo clínico y terapéutico adecuado, además de promover la investigación científica multicéntrica, quedando siempre abierto a futuras revisiones.

Existen publicaciones posteriores hasta la actualidad en la que la nomenclatura aparece dispersa y los criterios diagnósticos no se definen correctamente, lo cual supone un sesgo de los hallazgos que derivan de dichos trabajos publicados. Como resultado de esto, el progreso del conocimiento de la patología termina dificultándose, y, en definitiva, el manejo terapéutico adecuado del paciente.

En esta revisión bibliográfica nos proponemos evaluar la validez o vigencia de los estudios realizados tras la fecha de consenso para evitar la existencia de resultados no concluyentes que derivan de la terminología confusa de ambas patologías, como se expone en los objetivos propuestos a continuación.

Las publicaciones previas a la fecha de consenso no serán analizadas debido al desconocimiento de la patogenia, lo que conlleva a la obsolescencia de éstos y a ser considerados no válidos.

III. OBJETIVOS

Objetivo principal:

- El objetivo de este trabajo es hacer una revisión sobre el diagnóstico diferencial de dos entidades clínicas tales como Eritema Multiforme y el espectro Síndrome de Stevens-Johnson-Necrólisis Epidérmica Tóxica, así como de esclarecer los conceptos de cada patología, respectivamente.

Objetivos secundarios:

- Definir los criterios clínicos y diagnósticos establecidos tras el año de consenso y revisar si los artículos posteriores a éste se rigen en torno a él.
- Aclarar la etiología y patogenia de cada enfermedad.
- Establecer cuáles son los principales fármacos de sospecha que pueden inducir la aparición de SSJ-NET.
- Describir las diferentes manifestaciones orales que cursan con dichas patologías.
- Revisar si la “gingivitis descamativa” forma parte del cuadro clínico del EMM.
- Aclarar si es correcto utilizar el término “mucositis oral” en SSJ-NET, en lugar de “estomatitis”.
- Conocer el pronóstico y la morbimortalidad del espectro SSJ-NET.

IV. MATERIAL Y MÉTODO

Se ha realizado una consulta bibliográfica en las principales bases de datos, tales como PubMed o Fama US, utilizando los siguientes descriptores en inglés facilitados por el DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud): “Erythema Multiforme”, “Stevens-Johnson Syndrome”, “Toxic Epidermal Necrolysis”, “oral manifestations”, “gingival diseases”, “skin manifestations”, “signs and symptoms”, “herpes simplex”. Algunos artículos fueron solicitados por préstamo interbibliotecario y otros recursos, como libros online, fueron facilitados por la tutora.

Para realizar dicha búsqueda bibliográfica se establecieron los siguientes **criterios de inclusión**:

- Tipo de artículo: Ensayos clínicos y Revisiones bibliográficas.
- Fecha de publicación: Menos de 10 años (2010-2020).
- Estudios realizados en humanos.
- Idiomas: inglés y español

De la misma manera, se establecieron además **criterios de exclusión**:

- Estudios no realizados en humanos.
- Fecha de publicación de más de 10 años.
- Publicación en idiomas aparte de los mencionados anteriormente.
- Artículos cuyo contenido no sea válido para los objetivos de esta revisión.

RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

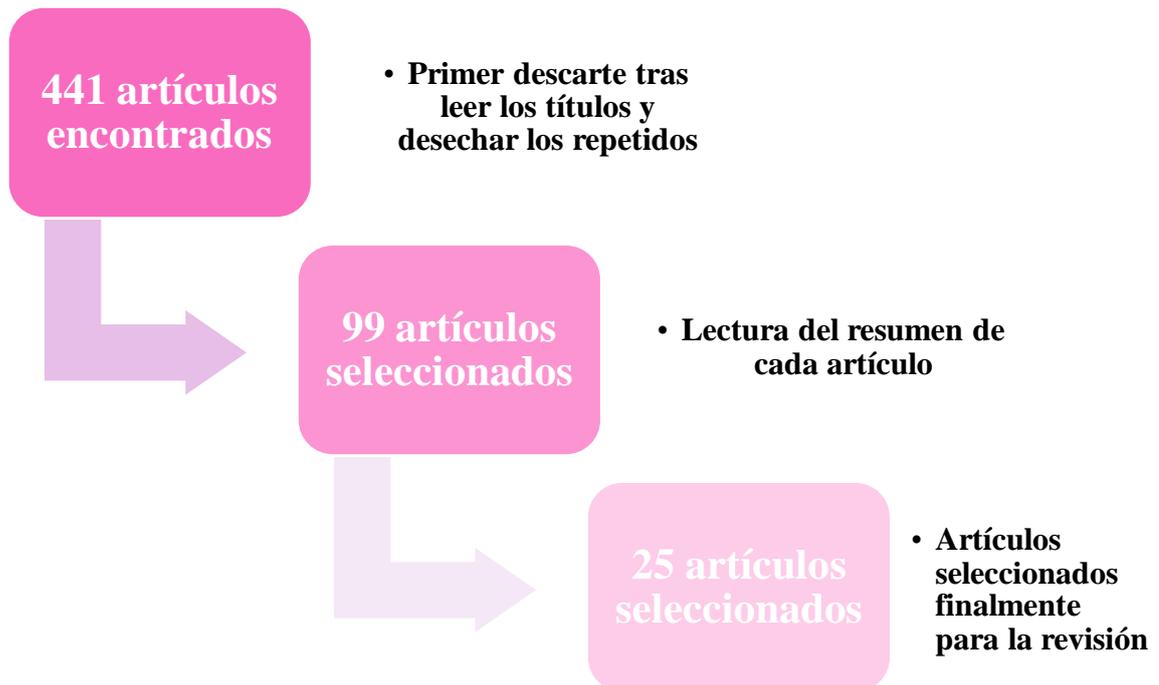
- PubMed, (*Erythema Multiforme*) con términos MeSH: 46 artículos encontrados. ("Erythema Multiforme/anatomy and histology"[Mesh:NoExp] OR "Erythema Multiforme/classification"[Mesh:NoExp] OR "Erythema Multiforme/diagnosis"[Mesh:NoExp] OR "Erythema Multiforme/drug therapy"[Mesh:NoExp] OR "Erythema Multiforme/etiology"[Mesh:NoExp] OR "Erythema Multiforme/immunology"[Mesh:NoExp] OR "Erythema Multiforme/pathology"[Mesh:NoExp] OR "Erythema Multiforme/physiology"[Mesh:NoExp] OR "Erythema Multiforme/physiopathology"[Mesh:NoExp] OR "Erythema Multiforme/therapy"[Mesh:NoExp])

*Esta búsqueda no incluye los términos MeSH que se encuentran debajo de este término (“erythema multiforme”) en la jerarquía MeSH.

- PubMed, (*Stevens-Johnson Syndrome*) con términos MesH: 246 artículos encontrados.
- ("Stevens-Johnson Syndrome/anatomy and histology"[Mesh] OR "Stevens-Johnson Syndrome/classification"[Mesh] OR "Stevens-Johnson Syndrome/complications"[Mesh] OR "Stevens-Johnson Syndrome/diagnosis"[Mesh] OR "Stevens-Johnson Syndrome/drug therapy"[Mesh] OR "Stevens-Johnson Syndrome/etiology"[Mesh] OR "Stevens-Johnson Syndrome/immunology"[Mesh] OR "Stevens-Johnson Syndrome/mortality"[Mesh] OR "Stevens-Johnson Syndrome/pathology"[Mesh] OR "Stevens-Johnson Syndrome/physiology"[Mesh] OR "Stevens-Johnson Syndrome/physiopathology"[Mesh] OR "Stevens-Johnson Syndrome/therapy"[Mesh])
- PubMed, (*"erythema multiforme"*) AND (*"stevens-johnson syndrome"*) AND (*"toxic epidermal necrolysis"*): 21 artículos encontrados.
 - PubMed, (*"erythema multiforme"*) AND (*"stevens-johnson syndrome"*): 33 artículos encontrados.
 - PubMed, (*"erythema multiforme" OR "stevens-johnson syndrome"*) AND *"oral manifestations"*: 0 artículos encontrados.
 - PubMed, (*"erythema multiforme" OR "stevens-johnson syndrome"*) AND *"oral disease"*: 0 artículos encontrados.
 - PubMed, (*"erythema multiforme" OR "stevens-johnson syndrome"*) AND *oral*: 70 artículos encontrados.
 - PubMed, (*"erythema multiforme" OR "stevens-johnson syndrome"*) AND *"desquamative gingivitis"*: 1 artículo encontrado.
 - PubMed, (*"erythema multiforme" OR "stevens-johnson syndrome"*) AND *"gingival disease"*: 0 artículos encontrados.
 - PubMed, (*"erythema multiforme" OR "stevens-johnson syndrome"*) AND *"skin manifestations"*: 4 artículos encontrados.

- PubMed, ("*erythema multiforme*" OR "*stevens-johnson syndrome*") AND "*signs and symptoms*": 3 artículos encontrados.
- PubMed, ("*erythema multiforme*" OR "*stevens-johnson syndrome*") AND "*herpes simplex*": 17 artículos encontrados.

En total, fueron encontrados 441 en la búsqueda inicial. De éstos, tras leer los títulos y descartar los que se repetían en las distintas búsquedas, se seleccionaron 99 artículos. A continuación, tras revisar los resúmenes correspondientes a cada artículo, finalmente seleccionamos 25 artículos.



V. TABLA DE RESULTADOS

AUTOR, AÑO Y PAÍS	OBJETIVO	AUTORÍA	DATOS RELEVANTES	APORTACIONES
<p>Samim, F. Auluck, A. Zed, C.</p> <p>2013, Canadá (1)</p>	<p>- El propósito de este artículo es revisar la epidemiología, la patogénesis y las características clínicas del EM y analizar la importancia del diagnóstico precoz y el tratamiento oportuno de la afección.</p>	<p>- Facultad de Odontología. Universidad de Columbia Británica - Hospital General de Vancouver.</p>	<p>- EM: reacción de hipersensibilidad generalizada cuyo factor principal desencadenante es el VHS. - La HC y los hallazgos clínicos son determinantes en el diagnóstico.</p>	<p>- Es limitado, resolviéndose en semanas sin ninguna secuela significativa, aunque puede recurrir a lo largo de los años. - Tratamiento sintomático. En formas más graves puede requerirse hospitalización para hidratación, analgesia, terapia antiviral...</p>
<p>Kempton, J. Wright, J. M. Kerins, C. Hale, D.</p> <p>2012, Texas, EE. UU (29)</p>	<p>- Caso de un niño de 8 años diagnosticado de EM en el que solo se observaron lesiones orales, lo que resultó en un diagnóstico y tratamiento erróneo, requiriendo hospitalización.</p>	<p>- Departamento de Odontopediatría.</p>	<p>- Aunque es raro, el EM siempre debe considerarse en el DD en el caso de una estomatitis de inicio agudo. - Considera EMM sinónimo de SSJ y los encuadra dentro del mismo espectro.</p>	<p>- El EM afecta predominantemente a adultos jóvenes, sin embargo, en el 20% de los casos puede aparecer en niños y limitarse a la cavidad oral.</p>
<p>Sokumbi, O. Wetter, D. A.</p> <p>2012, EE. UU (6)</p>	<p>- En esta revisión se discute la epidemiología, patogenia características clínicas, evaluación, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de EM.</p>	<p>- Departamento de Dermatología.</p>	<p>- SSJ y EM son dos entidades distintas que muestran erosiones de la mucosa similares pero diferentes patrones de enfermedad cutánea: el SSJ es predominantemente macular, con afectación troncular, causado por fármacos, mayor necrosis epidérmica con menor infiltrado linfocitario y mayores síntomas constitucionales.</p>	<p>- El EM está causado principalmente por VHS. - Los hallazgos clínicos e histopatológicos pueden ayudar a diferenciarlo de otros imitadores, tales como SSJ. - En EM recurrente, tanto relacionado con VHS como idiopático, se requiere un tratamiento basado en la profilaxis antivírica.</p>

<p>Tomasini, C. Derlino, F. Quaglino, P. Caproni, M. Borroni, G.</p> <p>2014, Italia (30)</p>	<p>- Esta revisión analiza la literatura más reciente de las tres entidades (EM, SSJ y NET) centrándose en los aspectos inmunopatogénicos, el papel de la biopsia cutánea y el diagnóstico diferencial.</p>	<p>- Departamento de ciencias clínico-quirúrgicas, diagnósticas y pediátricas. - Departamento de dermatología y dermatología clínica. - Departamento de cuidados intensivos.</p>	<p>- Describe la presentación clínica y los mecanismos patogénicos con el fin de establecer un DD que permita un reconocimiento de la enfermedad tan pronto como sea posible para establecer el pronóstico y tratamiento adecuado.</p>	<p>- EM y SSJ-NET son dos entidades clinicopatológicas independientes. - SSJ-NET representan diferentes fenotipos de una única entidad, con etiología y patogenia comunes.</p>
<p>Talacko, A. A. Gordon, A. K. Aldred, M. J.</p> <p>2010, Australia (31)</p>	<p>- Revisión desde una perspectiva clínica de los aspectos de la etiología, el diagnóstico y el tratamiento de las afecciones ulcerativas recurrentes orales comunes para la ayuda de los dentistas.</p>	<p>- No aparece.</p>	<p>- Denomina al SSJ como la forma severa del EM (considera sinónimos a SSJ y EMM). - La NET puede representar el extremo más severo del espectro donde la necrosis epitelial es la característica predominante.</p>	<p>- Cuando la mucosa oral es la única afectada en EM, la apariencia clínica suele ser inespecífica. - Úlceras generalizadas irregulares de poco profundas, con desprendimiento y hemorragia. Suelen aparecer costras hemorrágicas en los labios.</p>
<p>Lerch, M. Mainetti, C. Terziroli Beretta-Piccoli, B. Harr, T.</p> <p>2018, Suiza (5)</p>	<p>- En esta revisión se resume el diagnóstico actual y las opciones de tratamiento novedosas con el objetivo de ayudar a los médicos con el diagnóstico y toma de decisiones terapéuticas.</p>	<p>- Departamento de medicina interna. - Departamento de dermatología. - Unidad de alergología.</p>	<p>- En pacientes con EM recurrente el tratamiento profiláctico tópico con Aciclovir no parece prevenir episodios adicionales de EM.</p>	<p>- Debido a sus características clínicas e histológicas, su asociación frecuente con VHS y su curso recurrente, EM representa una entidad distinta que es difícil de subsumir bajo los exantemas bullosos inducidos por fármacos como SSJ-NET.</p>
<p>Heng, Y. K. Lee, H. Y. Roujeau, J. C.</p> <p>2015, Singapur y Francia (20)</p>	<p>- Describir los avances clave en la terminología, clasificación, causalidad y tratamiento de la NET. - Identificar prioridades y desafíos futuros en la comprensión y el tratamiento de esta patología.</p>	<p>- Departamento de Dermatología.</p>	<p>- Se creía que la necrosis de queratinocitos estaba mediada por el ligando Fas soluble y que la terapia de IGIV era útil con beneficios de supervivencia resultantes, lo cual se ha demostrado que es incorrecto.</p>	<p>- Necesidad de más estudios para comprender la interacción entre HLA y el mecanismo de la enfermedad, la evaluación sistemática de las secuelas, así como una mejor evaluación de los</p>

			- Estudios recientes han demostrado que la granulicina es el mediador más importante en la reacción.	factores de riesgo para desarrollar SSJ-NET.
Martínez-Cabriales, S. Gómez-Flores, M. Ocampo-Candiani, J. 2015, México (17)	- Revisar los avances en cuanto a la clínica, patogenia y tratamiento de SSJ-NET.	- Departamento de Dermatología.	- Existen varias teorías en cuanto a la etiopatogenia, siendo la más aceptada la activación por parte del fármaco de los linfocitos CD8+ y células NK, los cuales provocan apoptosis de queratinocitos.	- Establecer un diagnóstico precoz con el fin de suspender el fármaco causante lo antes posible. - Identificar marcadores de gravedad para controlar la evolución y comenzar un tratamiento que permita la remisión y la prevención de complicaciones.
Tartarone, A. Lerose, R. 2010, Italia (32)	- Establecer una modalidad de tratamiento estándar para pacientes SSJ-NET, puesto que dicha terapia es principalmente de soporte.	- Departamento de Oncología.	- Tratamiento hasta ahora principalmente de sintomático, con enfoque multidisciplinar. - Corticoides junto con IGIV presentan mayor reducción de la mortalidad que corticoides en solitario.	- SSJ y NET son variantes de la misma patología, cuyo DD debe incluir EM (diferencias clínicas, etiopatogénicas e histopatológicas).
Mockenhaupt, M. 2014, Alemania (33)	- Revisar presentaciones clínicas, patogénesis, diagnóstico y consideraciones terapéuticas en el manejo de SSJ-NET.	- Departamento de Dermatología.	- Estudios sugieren que la predisposición genética para desarrollar la patología está altamente asociada con medicamentos específicos, y el origen étnico es mucho más importante de lo que se pensaba anteriormente.	- Durante décadas, EM se consideró igual a SSJ. Actualmente, se entiende que son enfermedades separadas y que EMM se debe principalmente a infecciones en lugar de fármacos.
Woolum, Jordan A. Bailey, Abby M. Baum, Regan A. 2019, EE. UU	- Repasar las claves para la identificación y diagnóstico de SSJ-NET, así como la descripción de su tratamiento.	- Departamento de Farmacología.	- Clínica: desprendimiento de la epidermis junto con ulceraciones de la mucosa. - Tratamiento: suele ser de soporte. Se pueden considerar terapias	- SSJ, NET y 'solapamiento SSJ-NET' representan un espectro de enfermedad comúnmente asociado a medicamentos, junto con otros factores de riesgo potenciales.

(34)			inmunomoduladoras sistémicas. Su uso es controvertido y aún en estudio.	
<p>Schwartz, R. Mcdonough, P. H Lee, B. W</p> <p>2013, Nueva Jersey, EE. UU (35)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Destacar los medicamentos que son una causa común de NET. - Enumerar los alotipos de antígenos leucocitarios humanos asociados con NET que generan un mayor riesgo. - DD de NET con otras afecciones más leves. 	<ul style="list-style-type: none"> - Departamento de dermatología. - Departamento de medicina preventiva. 	<ul style="list-style-type: none"> - Si bien el SSJ-NET pueden ser variantes del mismo espectro de enfermedad, algunos expertos creen que son entidades etiológica y patológicamente distintas. - Afirma que la clasificación del consenso es imperfecta, ya que no tiene en cuenta las diferencias etiológicas. 	<ul style="list-style-type: none"> - La granulicina parece ser el principal medidor de la apoptosis, cuyo papel debe continuar en estudio con la esperanza de encontrar nuevas opciones de tratamiento para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas a NET.
<p>Estrella-Alonso, A. Aramburu, J. A González-Ruiz, M. Y et al</p> <p>2017, España (36)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Proporcionar un análisis en profundidad del concepto, patogénesis, fisiopatología y tratamiento de NET. 	<ul style="list-style-type: none"> - Instituto de investigación sanitaria del Hospital Universitario de Getafe y Hospital Universitario La Paz. 	<ul style="list-style-type: none"> - EM, SSJ, ‘solapamiento SSJ-NET’ y NET forman parte del mismo espectro de enfermedad. - NET: reacción cutánea adversa de tipo inmunológico secundaria en la mayor parte de los casos a la administración de un fármaco, cuya mortalidad es del 30%. 	<ul style="list-style-type: none"> - Los pacientes con NET son mejor tratados en unidades de grandes quemados, donde existe experiencia en el manejo de enfermos con pérdida cutánea extensa. - Actualmente, son usados IGIV y ciclosporina A, aun cuando no existe evidencia sólida para recomendar ningún tratamiento específico.
<p>Dodiuk-Gad, R. P. Chung, W. H. Valeyrie-Allanore, L. et al.</p> <p>2015, Canadá y Francia (19)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Resumir las ideas actualizadas sobre SSJ-NET y describir un protocolo para la evaluación y el tratamiento. 	<ul style="list-style-type: none"> - Departamento de Dermatología. - Departamento de Farmacología clínica y Toxicología. 	<ul style="list-style-type: none"> - La patogenia incluye mecanismos genéticos, inmunológicos y ambientales. - Se debe principalmente al efecto acumulativo de factores relacionados con la estructura del fármaco y la predisposición genética del paciente (HLA, características del metabolismo del fármaco y clonotipos de células T). 	<ul style="list-style-type: none"> - Todavía no existe consenso sobre el manejo de pacientes con SSJ-NET. - El descubrimiento de los alelos HLA asociados con SSJ-NET inducidos por medicamentos podría servir como una herramienta clínica de cribado genético para prevenir la enfermedad.

<p>Mockenhaupt, M. 2011, Alemania (37)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Distinguir SSJ del EMM. - Evaluar el enfoque diagnóstico para casos de SSJ-NET. - Identificar medicamentos asociados con un riesgo de SSJ-NET. - Analizar las diferentes opciones terapéuticas. 	<ul style="list-style-type: none"> - Departamento de Dermatología. 	<ul style="list-style-type: none"> - El riesgo de SSJ-NET está relacionado, además de la exposición a fármacos sospechosos, con una predisposición genética del individuo. - La granulisisina ha sido identificada en altas concentraciones en las lesiones. Parece ser un marcador pronóstico de la enfermedad. 	<ul style="list-style-type: none"> - SSJ y EMM son dos patologías diferentes que se distinguen en la clínica y los factores etiológicos. - SSJ y NET son considerados una misma entidad con diferente severidad, siendo los fármacos su principal desencadenante.
<p>Hughey, L. C 2011, EE. UU (38)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Enfoque práctico dirigido a pacientes con lesiones diana, el cual se centra en diferenciar EM del espectro SSJ-NET. 	<ul style="list-style-type: none"> - Departamento de Dermatología. 	<ul style="list-style-type: none"> - VHS es el factor principal de riesgo para EMM. - EM: lesión típica con tres zonas / lesión atípica elevada con dos zonas. Distribución acral. - SSJ-NET: lesiones atípicas planas con dos zonas y/o máculas. Extendidas y tronculares. 	<ul style="list-style-type: none"> - EMM difiere de SSJ-NET al aparecer con mayor frecuencia en varones más jóvenes, lesiones típicas en una distribución acral, lesiones de la mucosa más leves, recurrencias frecuentes y falta de problemas médicos subyacentes.
<p>Creamer, D. Walsh, S A Dziewulski, P. et al. 2016, Reino Unido (21)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Proporcionar información actualizada y basada en evidencia sobre las recomendaciones para el diagnóstico y manejo del espectro completo de SSJ-NET en adultos durante la fase aguda de la enfermedad. 	<ul style="list-style-type: none"> - Departamento de Dermatología. - Departamento de Ciencias Clínicas Experimentales. - Departamento de Histopatología. - Departamento de Medicina en Cuidados Intensivos. 	<ul style="list-style-type: none"> - Dermatitis aguda y grave caracterizada por desprendimiento epidérmico y mucositis generalizada, acompañada de alteración sistémica que puede desencadenar complicaciones fatales. - La afectación oral se caracteriza por un eritema mucoso doloroso con ampollas y ulceraciones posteriores, siendo frecuentemente afectados los labios, paladar y lengua. 	<ul style="list-style-type: none"> - Debe considerarse la estandarización de los cuidados para conseguir una atención de mayor calidad y la mejora de los resultados clínicos. - Los pacientes con SMD mayor del 10% deberían ingresar inmediatamente en una unidad de quemados, junto con un equipo multidisciplinar.
<p>Lerch, M. Mainetti, C. Terziroli Beretta-Piccoli, B.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Resumir conocimientos actuales sobre diagnóstico, fármacos implicados en SSJ-NET, y complicaciones, así como los 	<ul style="list-style-type: none"> - Departamento de medicina interna. - Departamento de dermatología. 	<ul style="list-style-type: none"> - Se conoce una fuerte correlación de HLA-B *1502 en diferentes etnias asiáticas. El SSJ-NET inducido por alopurinol está fuertemente 	<ul style="list-style-type: none"> - El papel de la citotoxicidad específica del fármaco mediada por las células T, la vinculación genética y los mecanismos de

<p>2018, Suiza (18)</p>	<p>avances recientes en epidemiología, la evaluación de la gravedad, la genética, la fisiopatología y el tratamiento.</p>	<p>- Unidad de alergología.</p>	<p>relacionado con HLA-B *5801 en varias poblaciones asiáticas, así como en caucásicas, aunque en menor medida.</p>	<p>citotoxicidad se consideran clarificados, sin embargo, el papel de factores como FasL en los queratinocitos sigue estando aún en controversia.</p>
<p>Maderal, A Salisbury, P L Jorizzo, J L</p> <p>2017, EE. UU (13)</p>	<p>- Definir y discutir la epidemiología y presentación clínica de la gingivitis descamativa (GD), categorizar los diagnósticos diferenciales explicar los diagnósticos individuales que pueden producirla.</p>	<p>- Departamento de Dermatología. - Departamento de Medicina Oral.</p>	<p>- La mucosa oral está comúnmente involucrada en el EM: áreas de eritema con edema que progresa a placas eritematosas y lesiones ampollosas y erosivas con formación de pseudomembranas. - La mucosa labial, mucosa bucal, las encías no adheridas y el labio bermellón son los más afectados.</p>	<p>- La GD se caracteriza por un intenso eritema de la encía con descamación que puede progresar a ulceración. - EM forma parte de las enfermedades del DD que presentan GD de forma recurrente.</p>
<p>Mun, Marta Bascones-Ilundain, C. Bascones-Martínez, A.</p> <p>2013, España (15)</p>	<p>- Conocer las lesiones orales asociadas a enfermedades inmunológicas, así como su diagnóstico precoz, que puede significar una mejora en el tratamiento clínico de los pacientes afectados.</p>	<p>- Departamento de Medicina y Cirugía Bucofacial.</p>	<p>- Manifestaciones del EM en la cavidad oral: lesiones erosivas, ampollosas y eritematosas muy dolorosas, costras hemorrágicas preferentemente en la mucosa no queratinizada, siendo típica la afectación de los labios. - Considera SSJ-NET dentro del espectro de EM.</p>	<p>- Tto de las lesiones orales: glucocorticoides. - Importante un manejo cuidadoso de la mucosa oral, además de un mantenimiento óptimo de la higiene (el depósito de placa bacteriana puede empeorar su curso). - Esencial odontólogo dentro del equipo multidisciplinar.</p>
<p>Wolf, R. Parish, J. L Parish, L. C</p> <p>2019, EE. UU, Israel (39)</p>	<p>- Brindar a los clínicos un enfoque sistemático y lógico para diagnosticar enfermedades que presentan lesiones diana. - Diferenciar enfermedades graves sistémicas de enfermedades cutáneas comunes.</p>	<p>- Departamento de Dermatología y Biología Cutánea.</p>	<p>- La forma más fiable de clasificar los casos de EM o SSJ-NET es a través de la observación del patrón de las lesiones individuales. - Los patrones clínicos clásicos son: lesiones típicas, lesiones atípicas elevadas o planas y máculas con/sin vesículas.</p>	<p>- Pequeña modificación de la clasificación actual: añadir 'lesiones típicas elevadas' a EM y 'lesiones típicas planas' en SSJ-NET, con el objetivo de hacerla más fácil de entender.</p>

<p>Kohanim, S. Palioura, S. Saeed, H.</p> <p>2016, EE. UU (40)</p>	<p>- Revisar de forma integral las novedades de SSJ-NET y establecer una guía terapéutica.</p>	<p>- Departamento de Oftalmología.</p>	<p>- Define la afectación clínica en las mucosas como una mucositis (en la cavidad oral habla de mucositis oral).</p>	<p>- El ingreso temprano en una unidad de quemados es esencial para la supervivencia. - No recomendaciones sobre terapia sistémica en la fase aguda debido a estudios contradictorios.</p>
<p>Schwartz, R. A Mcdonough, P. H Lee, B. W</p> <p>2013, Nueva Jersey, EE. UU (41)</p>	<p>- Revisar pronóstico, secuelas, diagnóstico, diagnóstico diferencial, prevención y tratamiento de NET.</p>	<p>- Departamento de dermatología. - Departamento de medicina preventiva.</p>	<p>- La tasa de mortalidad de NET oscila entre el 25-30%. - Los pacientes pueden presentar secuelas como: cicatrices, lesiones oculares, despigmentación, complicaciones dentales, problemas genitourinarios y enfermedad pulmonares.</p>	<p>- Los medicamentos sospechosos deben ser interrumpidos inmediatamente y los pacientes deben ingresar en UCI o unidad de quemados para terapia de apoyo. - La efectividad de la terapia adyuvante (corticoides sistémicos, IGIV...) aún no ha sido completamente demostrada.</p>
<p>Hargitai, I. A</p> <p>2018, EE. UU (42)</p>	<p>- Identificación y manejo de las lesiones orales dolorosas más comunes que los pacientes pueden presentar.</p>	<p>- Naval Postgraduate Dental School.</p>	<p>- Considera la forma más severa de EM como parte de SSJ-NET, cuyo factor causante principal es por fármacos (47%). - Los labios y la mucosa bucal son los más afectados en EM, siendo las lesiones gingivales ausentes.</p>	<p>- La identificación de lesiones orales dolorosas y su posterior tratamiento reduce el dolor y la morbilidad.</p>
<p>Ikeda, K.</p> <p>2017, EE. UU (43)</p>	<p>- En este artículo se analizan varias complicaciones orales comunes inducidas por fármacos.</p>	<p>- Departamento de Ciencias Biológicas y del Diagnóstico. - Departamento de Medicina Familiar.</p>	<p>- Últimos estudios sugieren que la principal causa de EM radica en los medicamentos (confunde EMM con SSJ).</p>	<p>- Las lesiones orales en EM varían de eritema difuso a ulceraciones superficiales multifocales, pudiendo estar cualquier área afectada (más común labios, mucosa bucal, lengua, suelo de boca). - Comprometen funciones como el habla o la ingesta de alimentos.</p>

VI. DISCUSIÓN

En 1993, Bastuji y cols. (2) llevaron a cabo la realización de un consenso internacional cuya intención principal fue proponer una nueva clasificación de EM, SSJ y NET. Los dos criterios diagnósticos en los que se basaron fue el patrón individual de las lesiones y el porcentaje de desprendimiento epidérmico con respecto a la superficie corporal total. Además, dicho trabajo pretendía evaluar la utilidad de un atlas ilustrado con fotografías de los diferentes patrones y grados de extensión anteriormente citados.

Las cinco categorías propuestas fueron las siguientes: (2)

- EM: menos 10% de despegamiento, con lesiones en diana localizadas, típicas o atípicas elevadas.
- SSJ: menos 10% de despegamiento, con máculas eritematosas o purpúricas extendidas o lesiones atípicas planas.
- Solapamiento SSJ-NET: del 10 al 30% de despegamiento, con máculas purpúricas extendidas o lesiones atípicas planas.
- NET “con manchas”: más del 30% de despegamiento, con máculas purpúricas extendidas o lesiones atípicas planas.
- NET “sin manchas”: despegamiento de grandes láminas de epidermis (alrededor 10% de la superficie corporal), sin ninguna mácula o lesión.

Por otro lado, la experiencia clínica de los autores determinó que SSJ y NET son normalmente inducidos por fármacos, mientras que EM está relacionado con infecciones por VHS y *Mycoplasma pneumoniae*. Sin embargo, en menor medida, SSJ también podría originarse debido a dichas infecciones, pero nunca estarían relacionadas con la aparición de NET. Como consecuencia, propusieron que: EM y SSJ son dos entidades clínicas diferentes (ya que históricamente en la literatura EM mayor y SSJ han sido aceptados como sinónimos para referirse a la forma severa de EM) con diferentes patrones clínicos y factores causales; y que SSJ, NET y el solapamiento de SSJ-NET forman parte del mismo espectro, con diferentes grados de severidad. (2)

A pesar de que dichos criterios se encuentran establecidos desde hace décadas, aún existe terminología ambigua en la literatura. Algunos autores todavía consideran sinónimos a EMM y SSJ, como Kempton y cols. (2012) (29), a pesar de que su separación está justificada. Otros, como Estrella-Alonso (2017) (36) y Hargitai (2018) (42), señalan que el EM forma parte junto con SSJ y NET del mismo espectro de enfermedad. Además,

según este último, un gran estudio de cohortes demostró que la administración de fármacos se relacionaba con EM en el 47% de los casos, con respecto al 30% relacionado con VHS, por lo que se deduce que realmente se está refiriendo a la etiología del SSJ y no de EM.

En gran parte de los trabajos analizados en esta revisión, los autores afirman que actualmente EM y SSJ-NET son dos patologías diferenciadas, pero no justifican dicha separación, sino que únicamente se limitan a mencionarla. Además, se puede observar constantemente cómo los autores realizan una sucesión de referencias los unos a los otros, sin aportar datos recientes y en ocasiones, sin dominar la terminología de ambas enfermedades, ni las premisas hasta ahora conocidas de su patogenia, lo cual es esencial para entender los criterios diagnósticos y clínicos de éstas.

1. Eritema Multiforme

Los datos epidemiológicos observados se consideran escasos debido a la naturaleza aguda y a la falta de registros de la enfermedad. Desde el punto de vista de *Lerch y cols.* (2018), recomiendan realizar más estudios de observación internacionales estandarizados en profundidad para obtener más información sobre la epidemiología y la patogenia de EM. (1)(5)

Hasta la fecha, existe consenso en que el principal factor causante de EM es una infección, generalmente por VHS y *Mycoplasma Pneumoniae* (éste último es más frecuente en niños). Según *Sokumbi y Wetter* (2012), menos del 10% de los casos están causados por fármacos, entre los que destacan por su frecuencia sulfonamidas, AINES, penicilinas y anticonvulsivos. Por otro lado, enfermedades autoinmunes, otras infecciones o cáncer podrían ser la causa de EM persistente, aunque es muy raro. (1)(4)(5)(6)(30)

Samim y cols. (2013) respaldaron dicha asociación mediante la detección de ADN de VHS en el 60% de los pacientes diagnosticados clínicamente con EM asociada a herpes recurrente y en el 50% de los pacientes con EM idiopático recurrente utilizando la técnica PCR (1). Otros estudios han informado que el 61-100% de los casos recurrentes de EM están causados por la infección de VHS. Una serie de 48 pacientes en la Clínica Mayo mostró que la infección por VHS es la causa más común de EM recurrente, aunque solo el 23% de los casos demostraron una asociación clara. El hallazgo etiológico fue

idiopático en el 60% de los casos, sin embargo, es posible que una infección por VHS subclínica pudiera haber estado presente. (6)

La susceptibilidad genética también podría ser un factor predisponente: en un estudio de caso-control se encontró que el 66% de los pacientes con EM portaban el alelo HLA-DQB1*0301 en comparación con el 31% de los sujetos de control. Esta asociación fue más fuerte en pacientes con EM asociada a VHS. (6)

Se cree que EM es el resultado de una reacción inmune mediada por células que actúa contra células portadoras del antígeno viral, las cuales contienen el gen de la ADN polimerasa de VHS. Dicho ADN se encuentra en los queratinocitos basales y en las capas inferiores de las células espinosas. La expresión de fragmentos de ADN viral conduce a la activación de las células T CD4 + específicas. Esta respuesta produce citoquinas efectoras, como el INF- γ , que provoca una amplificación inflamatoria inespecífica a través de células T autorreactivas. Por el contrario, se cree que el EM inducido por fármacos produce TNF- α , perforina, y granzima B, que causa destrucción epidérmica con la participación de ataques de células T CD8+. (1)(6)

En cuanto a la descripción de la clínica, dentro de los artículos que cumplen el consenso, los autores tienden a seguir la subdivisión de EM (mayor y menor). Sin embargo, en algunas revisiones, las manifestaciones clínicas se detallan de forma más generalizada, sin ahondar en ninguna subdivisión, lo que dificulta la comprensión de la entidad. En otras ocasiones, no queda claro si existe pródromo o no en el EM, ya que varios autores aseguran la existencia de síntomas prodrómicos en EMM (4) y otros afirman que es bastante raro (1).

En esta revisión también se pretende aclarar si la Gingivitis Descamativa (GD) existe dentro del cuadro clínico de EM. La DG se caracteriza por un eritema intenso de la encía con descamación que puede progresar a ulceración, ampollas, erosiones y sangrado. (13) Según A. *Maderal y cols.* (2017), varias enfermedades subyacentes pueden conducir a GD de forma recurrente, entre ellas el EM, cuyo diagnóstico diferencial es esencial para poder distinguirlo de otras patologías. Además, definen dichas lesiones orales como áreas de eritema con edema que progresan a lesiones ampollosas y erosivas con formación de pseudomembranas, destacando la mucosa labial, mucosa bucal, encía no adherida y el bermellón labial como las localizaciones más afectadas (13). *Maderal y cols.* se basaron en un estudio de *Wetter y Davis* (2010) de 48 pacientes, en el que el 69%

presentaba afectación de la mucosa oral. Las lesiones se manifestaron en forma de eritema, erosiones, ampollas y ulceraciones tanto en mucosa queratinizada como no queratinizada y en el bermellón de los labios. (44)

Talacko y cols. (2010) afirman que cuando el EM afecta únicamente a la mucosa oral, la apariencia clínica no es tan específica como las lesiones ‘en diana’ típicas, puesto que se observan ulceraciones irregulares y superficiales en los labios. Sin embargo, al hablar de la forma severa del EM, lo denomina Síndrome de Stevens-Johnson, cuya afectación abarca toda la mucosa oral, además de otras mucosas. (31) Éste último no puede considerarse válido, ya que fusiona las dos patologías claramente diferenciadas y no sigue los criterios del consenso.

Por otro lado, en 2014, *S. Shah y cols.* reportan dos casos de EM, en los cuales Diclofenaco y Amoxicilina fueron fármacos sospechosos. En el caso 1, se observó ulceraciones irregulares en el labio superior y la mucosa bucal, y en el caso 2, múltiples vesículas en la mucosa bucal y labial que condujeron a ulceraciones. En ningún caso se observó afectación gingival. (45)

Ikeda (2017) (43) analiza las diferentes patologías inducidas por fármacos que afectan directamente a la mucosa oral, donde señala erróneamente que EMM es sinónimo de SSJ y define la clínica como un eritema difuso oral que puede desembocar en ulceraciones con zonas necróticas en cualquier localización, siendo de nuevo los labios, las mucosas labial y bucal y la lengua las zonas más comunes. De nuevo, existe sesgo en cuanto a los conceptos de cada enfermedad, ya que debería hablar de SSJ y no de EMM. *Khammissa y cols.* (2018) (12), señalan que a pesar de que cualquier zona de mucosa no queratinizada puede afectarse, el EM tiene predilección por los labios y la parte anterior de la mucosa oral, produciendo las características costras hemorrágicas labiales (14)(15).

En 2018, *Hargitai* afirma que el EMM está incluido en el espectro de SSJ-NET, cuyas lesiones aparecen de forma múltiple en labios y mucosa bucal, pero con afectación gingival prácticamente ausente (42). Este sería otro ejemplo de que, al describir las lesiones, el autor genera confusión, puesto que no podemos determinar con claridad si se refiere a EMM o SSJ.

Según la decimotercera edición del libro “*Newman and Carranza’s Clinical Periodontology*” (2019), EMM y SSJ son la misma patología, refiriéndose de manera errónea a ambas entidades como la forma severa de EM. Describe las lesiones orales

como áreas de ulceración extensas, superficiales y dolorosas, con un borde eritematoso, afectándose toda la mucosa oral en el 20% de los casos. Señala a la mucosa bucal y la lengua, seguido por la mucosa labial, como las zonas más afectadas, mientras que el paladar o la encía son menos frecuentes. Como conclusión, aporta que el EM raramente se limita únicamente a los tejidos gingivales, lo que conduce a un diagnóstico clínico de GD. (46) En este último caso, se produce controversia, ya que, en primer lugar, no deja claro si EM cursa con GD o no, lo que lleva a confusión, y, además, asocia erróneamente EMM y SSJ, por lo que no podemos considerar válidos los resultados aportados.

Con respecto al diagnóstico, los autores coinciden en que la historia clínica y la exploración exhaustiva de las manifestaciones clínicas, sobre todo las cutáneas, son cruciales para llevarlo a cabo. En algunos casos pueden realizarse pruebas complementarias, como la biopsia y la inmunofluorescencia directa para descartar otras patologías cutáneas que puedan confundir el diagnóstico. (4)(30)

Trayes y cols. (2019) destacan que, aunque las lesiones mucosas de EM y SSJ pueden parecerse, se podría hacer un diagnóstico diferencial según las lesiones cutáneas, ya que el SSJ generalmente contiene máculas eritematosas o purpúricas generalizadas con ampollas, mientras que el EM sigue un patrón papular con lesiones en ‘diana’. (4)

En cuanto a las características histológicas de EM, *Orfanos y cols.* definen dos tipos de formación de ampollas: las lesiones papulares eritematosas consisten principalmente en edema en la capa papilar con compromiso epidérmico; por el contrario, las lesiones ‘en diana’ clásicas revelan necrosis masiva de queratinocitos, resultando en la formación de ampollas en la interfaz dérmica. (5) En otro estudio, los hallazgos se dividieron en un patrón inflamatorio, donde predomina edema papilar con infiltrados inflamatorios dérmicos de linfocitos e histiocitos cerca de la unión dermoepidérmica; y un patrón necrótico, en el que se encontró necrosis epidérmica generalizada con desprendimiento de la zona dermoepidérmica. Curiosamente, en EM relacionado con VHS, el patrón predominantemente fue inflamatorio, mientras que, en EM relacionado con sulfonamida, se identificó el patrón predominantemente necrótico. (5)(6)

Los diversos autores afirman que el tratamiento de EM depende de la severidad del cuadro y el factor causal. En el caso de que posiblemente esté mediado por algún fármaco, éste debe suspenderse inmediatamente. La mayoría requiere terapia sintomática, pero en los casos severos puede requerir hospitalización (analgesia, ingesta de alimentos,

terapia antiviral...). En algunos pacientes de EMM se ha utilizado corticoides sistémicos, aunque su uso está aún en controversia. Para el EM asociado a VHS recurrente o persistente, sería conveniente la administración de profilaxis antivírica. (1)(4)(6)(29)(30)

2. Síndrome de Stevens-Johnson

A lo largo del tiempo, más de 200 fármacos han sido catalogados como sospechosos de desencadenar SSJ-NET. Un estudio de caso-control confirmó un alto riesgo para fármacos previamente sospechosos de causar SSJ y NET, tales como sulfonamidas (especialmente cotrimoxazol), alopurinol, carbamazepina, fenitoína, fenobarbital, y AINES. Entre los casos expuestos a ellos, 85% a 100% habían comenzado el tratamiento menos de 8 semanas antes del inicio de la reacción. Otros estudios más recientes confirmaron nevirapina y lamotrigina como fármacos de “alta sospecha”. Además de los anteriores, también antibióticos betalactámicos, tetraciclinas o quinolonas pueden ser muy comunes. El riesgo estimado para el alopurinol está incrementando, considerándose como la principal causa de SSJ-NET en Europa e Israel. (33)(37)(40)

Según *Mockenhaupt* (2014), el papel de las interacciones farmacológicas en SSJ-NET, no ha sido aclarado. Además, no existe una prueba confiable in vitro o in vivo para determinar el vínculo entre un medicamento específico y la reacción adversa en un caso individual. La detección del fármaco culpable se basa principalmente en la historia clínica, específicamente el intervalo de tiempo entre el comienzo del tratamiento y el inicio de la reacción adversa. (33)(37)

En 2016, tras revisar la literatura correspondiente, *Kohanim y cols.* señalan que existen dos puntos clave con respecto a la susceptibilidad genética de SSJ-NET: los factores de riesgo genético son específicos del medicamento y, además, varían entre poblaciones y/o grupos étnicos. (40)

Con respecto a los mecanismos genéticos de SSJ-NET, *Chung y cols.* informaron que existen evidencias notables de susceptibilidad genética, los cuales encontraron que HLA-B *1502 está fuertemente asociado con SSJ-NET inducido por carbamazepina. Dicha asociación ha sido encontrada en la mayoría de las etnias asiáticas, pero no en europeos. Por el contrario, la asociación del alelo HLA-B*58:01 con SSJ-NET inducido por alopurinol fue confirmada en todas las poblaciones. (18)(19)(23)(33)

Estudios posteriores han hallado relación entre HLA-A*3101 y HLA-B*1511 con carbamazepina, HLA-B*1502 con fenitoína, HLA-B*5801 con alopurinol, HLA-B*38 con lamotrigina, y HLA-B*073 con AINES. (22)

Dentro de los mecanismos inmunológicos, existen varias teorías que intentan explicar cómo reconocen los TCRs a los distintos fármacos: la primera se trata del ‘complejo hapteno’ y la segunda sostiene que el fármaco podría modular la reacción uniéndose directamente al MHC I y al TCR. (30)(32) Recientemente, se identificó el subtipo de TCR en el SSJ-NET inducido por carbamazepina, y se demostró que la molécula HLA-B* 15:02 cargada con un péptido endógeno presentaba dicho fármaco a células T citotóxicas sin la implicación del metabolismo intracelular o procesamiento de antígenos. (19)

Existe una gran evidencia de que el infiltrado de linfocitos CD8+ en SSJ-NET conduce a una citotoxicidad inducida por fármacos que no es mediada únicamente por perforina o granzima B, sino también por otros mediadores (30):

- La sobre expresión de IL-12 puede estar relacionada con la regulación al alza del sistema CD40/CD40L, el cual causa la liberación de mediadores de daño celular, como TNF- α u óxido nítrico. También se ha demostrado que los niveles de IL-13 incrementan el ligando soluble Fas, el cual colabora en la inducción de la apoptosis, jugando un papel crucial en el daño tisular de SSJ-NET. (30)
- El complejo Fas-FasL es otra vía propuesta para explicar la necrosis y la diseminación generalizada de apoptosis mediada por linfocitos T citotóxicos. Un estudio de *Abe y cols.* demostró niveles constantemente elevados de sFasL en el suero, mientras que las biopsias de la piel no mostraron FasL en la superficie de los queratinocitos. Llegaron a la conclusión de que el sFasL elevado procedía de células mononucleares de sangre periférica. Por lo tanto, se ha establecido que sFasL puede desempeñar un papel como marcador de enfermedad con fines de diagnóstico en la presentación inicial. (23)
- La mayoría de los autores coinciden en que la muerte de los queratinocitos en SSJ-NET ocurre vía apoptosis, junto con la hipótesis de que la granulicina es el principal mediador citotóxico en dicho proceso. (18)(33)(40) *Chung y cols.* mostraron que las células NK y los linfocitos T se encontraban en los fluidos de las ampollas de SSJ-NET, las cuales producen granulicina (hallada en niveles superiores a otros mediadores como FasL o granzima B) (37). Además, la

severidad de las lesiones cutáneas se correlaciona con los niveles de granulicina, puesto que se demostró citotoxicidad dosis-dependiente en un estudio in vitro (20)(22)(40). En otro estudio se incluyó el perfil de expresión génica de células de cinco pacientes con NET y se identificó la granulicina como la molécula citotóxica expresada con niveles más altos. (23)

- Recientemente, se ha encontrado que las especies de oxígeno reactivo (ROS) de los queratinocitos también influyen en el mecanismo apoptótico. Se cree que el daño intracelular causado por ROS precede a la activación de los otros mecanismos pro-apoptóticos que ya se conocen. (22)
- El TNF- α puede contribuir a la apoptosis observada en NET activando a las caspasas y aumentando la expresión de Fas/FasL. Éste además estimula la producción de óxido nítrico, lo que lleva al aumento de la producción de ROS. (22)

Las teorías actuales describen una reacción inmunológica mediada por fármacos, en la que se produce un ataque inicial a los queratinocitos seguido de una regulación positiva de los sistemas proapoptóticos. Aún se debe dilucidar los primeros sucesos en la patogenia de SSJ-NET que preceden a la activación de los mecanismos proapoptóticos, por lo que la fisiopatología aún no está totalmente aclarada. (22)

Las manifestaciones clínicas de SSJ-NET son más severas que en EM, debido a la mayor afectación de la superficie corporal, la severidad de la afectación mucosa y la aparición en todos los casos de síntomas prodrómicos sistémicos. El EMM se caracteriza por lesiones ‘en diana’ típicas y/o atípicas elevadas que se localizan predominantemente en las extremidades, y generalmente muestra signos de despegamiento epidérmico y formación de ampollas en un grado mucho menor en comparación con SSJ-NET. (30)(41)

Por otro lado, varios autores afirman que la afectación de las membranas mucosas de los ojos, boca, nariz y genitales suele ser una característica temprana de la enfermedad y conduce a una mucositis erosiva y hemorrágica. (21) En concreto, *Creamer y cols.* (2016), realizaron una guía práctica para el manejo de SSJ-NET, en la que se refieren a las lesiones mucosas orales como una mucositis bucal generalizada. (21) *Schwartz y cols.* (2013), sugieren que cuando el EMM cursa con fiebre y mucositis, puede parecerse a la forma temprana de NET (41). También *Kohanim y cols.* (2016) hablan de una mucositis oral temprana en SSJ-NET que preceden a la erupción vesículo-ampollosa. (40) En este

caso, vuelve a existir confusión con la terminología clínica, ya que la mucositis se define como una respuesta inflamatoria que afecta a todo el tracto gastrointestinal, secundaria a la exposición de quimio o radioterapia. Dentro de ésta, la mucositis oral se limita únicamente a la cavidad oral, generalmente secundaria a tratamiento por cáncer de cabeza y cuello. (47)(48) Por lo tanto, podría considerarse incorrecto utilizar dicho término, ya que cuando la afectación es únicamente oral, sería conveniente utilizar el término ‘estomatitis’, puesto que éste se refiere a cualquier proceso inflamatorio de la mucosa oral, ya sea o no con ulceración.

Según *Mockenhaupt* (2011), el hecho de que SSJ-NET se considerara parte del espectro de EM se basa en la histopatología (37). Los hallazgos característicos de SSJ-NET son ampollas subepidérmicas con necrosis epidérmica y escaso infiltrado linfocítico perivascular. En las primeras etapas, aparecen queratinocitos necróticos dispersos en la capa inferior de la epidermis, con vacuolización de la unión dermis-epidermis, lo cual se asemeja histológicamente a EMM. En el SSJ-NET tardío, se observa necrosis de queratinocitos de espesor completo, que da como resultado la formación de ampollas subepidérmicas. Se puede apreciar una necrosis epidérmica mayor en SSJ-NET, mientras que en EMM ésta es menor. SSJ-NET tiende a mostrar menor inflamación dérmica, al contrario que en EMM. Sin embargo, en un estudio de 37 pacientes con NET se demostró que el grado de inflamación se correlacionó con un peor pronóstico. (37)(41)(40)(49)

En cuanto al tratamiento de SSJ-NET, todos los autores coinciden en que la terapia más adecuada debe seguir los siguientes principios: suspensión del fármaco sospechoso, ingreso en una unidad de cuidados intensivos o de quemados y tratamiento de soporte. Las lagunas en el conocimiento del mecanismo patogénico de NET y la falta de ensayos de control aleatorio de las interacciones farmacológicas derivan en que la terapia coadyuvante sistémica siga siendo controvertida. Las directrices europeas más recientes consideran que ninguno de los datos disponibles actualmente tienen consistencia suficiente para recomendar el uso de terapia sistémica inmunomoduladora (23)(41).

VII. CONCLUSIONES

1. EM y SSJ-NET corresponden a dos entidades clínicas cuya diferencia radica en características clínicas, etiológicas, inmunopatológicas e histológicas. Los criterios diagnósticos que permiten la clasificación actual se basan en las características morfológicas clínicas y el grado de afectación epidérmica según la superficie corporal.
2. De los veinticinco artículos revisados en la discusión, seis de ellos describen ambas patologías de forma confusa, de los cuales cinco pertenecen a revistas del área de Odontología y uno al área de Medicina.
3. El principal factor desencadenante del EM es una infección por VHS, el cual genera una reacción de hipersensibilidad retardada. Sin embargo, SSJ-NET se debe principalmente a una reacción adversa mediada por linfocitos T CD8+ en respuesta a fármacos.
4. El diagnóstico diferencial de EMM y SSJ se debe a una historia y exploración clínica exhaustiva. En el EMM encontramos lesiones típicas o atípicas elevadas distribuidas acralmente, síntomas sistémicos moderados y dos o más mucosas afectadas, mientras que en SSJ se observan máculas generalizadas o lesiones atípicas planas generalmente tronculares, síntomas sistémicos intensos y afectación de las mucosas más severa.
5. Las manifestaciones orales del EM se caracterizan por la presencia de eritema y edema que desembocan en ulceraciones superficiales, cuya localización predomina en labios y mucosa oral no queratinizada. En el SSJ, la afectación oral aparece en forma de estomatitis generalizada, con erosiones y ulceraciones profundas.
6. La afectación de las encías en el EMM no es una característica frecuente de la enfermedad. En el caso de que aparezca, suele ir acompañada de la afectación de otras localizaciones de la mucosa oral. Por tanto, el diagnóstico clínico sería de EM, y no de Gingivitis Descamativa.
7. El EM evoluciona sin dejar secuelas, sin embargo, en SSJ-NET la morbimortalidad es más elevada. Por esto último, es esencial el ingreso precoz en una unidad de quemados o cuidados intensivos.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. Samim F, Auluck A, Zed C, Williams PM. Erythema Multiforme A Review of Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Features, and Treatment. *Dent Clin North Am.* 2013;57(4):583–96.
2. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L RJ-C. Clinical classification of cases of Toxic Epidermal Necrolysis, Stevens-Johnson Syndrome, and Erythema Multiforme. *Arch Dermatol.* 1993;129:92–6.
3. Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrest BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. Fitzpatrick. *Dermatología en Medicina General.* 8ª ed. *Dermatología en Medicina General.* México D.F: Médica Panamericana; 2014.
4. Traves KP, Love G, Studdiford JS. Erythema Multiforme : Recognition and Management. *Am Fam Physician.* 2019;100(2):82–8.
5. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Erythema Multiforme. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018;54:177–84.
6. Sokumbi O, Wetter DA. Clinical features , diagnosis , and treatment of erythema multiforme : a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol.* 2012;51(8):889–902.
7. Conejo-Mir J, Camacho F, Moreno Giménez J. *Manual de Dermatología.* Médica A, editor. Madrid; 2010. 1400 p.
8. Bascones-Martínez A, García V, Meurman JH, Requena-Caballero L. Immune-mediated diseases : what can be found in the oral cavity ? *Int J Dermatol.* 2014;54:258–70.
9. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau JC. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: Results of an international prospective study. *Arch Dermatol.* 2002;138(8):1019–24.
10. Lucchese A. From HSV infection to erythema multiforme through autoimmune crossreactivity. *Autoimmun Rev.* 2018;17(6):576–81.
11. Laguna C, Martín B, Torrijos A, García-Melgares ML, Febrer I. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica : experiencia clínica y revisión de la literatura especializada. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97(3):177–85.

12. Khammissa RAG, Chandran R, Masilana A, Lemmer J, Feller L. Adverse immunologically mediated oral mucosal reactions to systemic medication: Lichenoid tissue reaction/interface dermatitis-stomatitis, autoimmune vesiculobullous disease, and IgE-dependent and immune complex reactions. *J Immunol Res.* 2018;2018:1–10.
13. Maderal A, Salisbury PL, Jorizzo JL. Desquamative gingivitis: Clinical findings and diseases. *J Am Acad Dermatology.* 2017;78(5):839–48.
14. Schifter M, Yeoh S, Coleman H, Georgiou A. Oral mucosal diseases : the inflammatory dermatoses. *Aust Dent J.* 2010;55(1 Suppl):23–38.
15. Mun M, Bascones-Ilundain C, Bascones-Martínez A. Immunological diseases of buccal localization. *Med Clin (Barc).* 2013;140(2):88–92.
16. Williams PM, Conklin RJ. Erythema multiforme: A review and contrast from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Dent Clin North Am.* 2005;49(1 SPEC.ISS.):67–76.
17. Martínez-Cabriales SA, Gómez-Flores M, Ocampo-Candiani J. News in severe clinical adverse drug reactions : Stevens-Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN). *Gac Med Mex.* 2015;151(6):721–31.
18. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. Vol. 54, *Clinical Reviews in Allergy and Immunology.* Humana Press Inc.; 2018. p. 147–76.
19. Dodiuk-Gad RP, Chung WH, Valeyrie-Allanore L, Shear NH. Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Update. Vol. 16, *American Journal of Clinical Dermatology.* Springer International Publishing; 2015. p. 475–93.
20. Heng YK, Lee HY, Roujeau JC. Epidermal necrolysis: 60 years of errors and advances. Vol. 173, *British Journal of Dermatology.* Blackwell Publishing Ltd; 2015. p. 1250–4.
21. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, Exton LS, Lee HY, Dart JKG, et al. UK guidelines for the management of Stevens e Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *Br J Plast Surg.* 2016;69(6):e119–53.
22. Downey A, Jackson C, Harun N, Cooper A. Toxic epidermal necrolysis: Review

- of pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol*. 2012;66(6):995–1003.
23. Harris V, Jackson C, Cooper A. Review of toxic epidermal necrolysis. *Int J Mol Sci*. 2016;17(12):1–11.
 24. Worswick S, Cotliar J. Stevens – Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of treatment options. *Dermatol Ther*. 2011;24:207–18.
 25. Cho YT, Chu CY. Treatments for Severe Cutaneous Adverse Reactions. *J Immunol Res*. 2017;2017:1–9.
 26. Gilbert M, Scherrer LA. Efficacy and safety of cyclosporine in Stevens – Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Dermatol Ther*. 2019;32:e12758.
 27. Fernando SL. The management of toxic epidermal necrolysis. *Australas J Dermatol*. 2012;55(November 2011):165–71.
 28. Lee HY, Walsh SA, Creamer D. Long-term complications of Stevens – Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis (SJS / TEN): the spectrum of chronic problems in patients who survive an episode of SJS / TEN necessitates multidisciplinary follow-up *. *Br J Dermatol*. 2017;177:924–35.
 29. Kempton J, Wright JM, Kerins C, Hale D. Misdiagnosis of Erythema Multiforme: A Literature Review and Case Report. *Pediatr Dent*. 2012;34(4):337–42.
 30. Tomasini C, Derlino F, Quaglino P, Caproni M, Borroni G. From erythema multiforme to toxic epidermal necrolysis. Same spectrum or different diseases? *G Ital di dermatologia e Venereol organo Uff Soc Ital di dermatologia e Sifilogr*. 2014;149(2):243–61.
 31. Talacko AA, Gordon AK, Aldred MJ. The patient with recurrent oral ulceration. *Aust Dent J*. 2010;55(Suppl 1):14–22.
 32. Tartarone A, Lerosé R. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis : What Do We Know ? *Ther Drug Monit*. 2010;32(6):669–72.
 33. Mockenhaupt M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Clinical patterns, diagnostic considerations, etiology, and therapeutic management. *Semin Cutan Med Surg*. 2014;33(1):10–6.

34. Woolum JA, Bailey AM, Baum RA, Metts EL. A Review of the Management of Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Adv Emerg Nurs J*. 2019;41(1):56–64.
35. Schwartz RA, Mcdonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Dermatology*. 2013;69(2):173.e1-173.e13.
36. Estrella-Alonso A, Aramburu JA, González-Ruiz MY, Cachafeiro L, Sánchez MS, Lorente JA. Toxic epidermal necrolysis : a paradigm of critical illness. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(4):499–508.
37. Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens – Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2011;7(6):803–15.
38. Hughey LC. Approach to the hospitalized patient with targetoid lesions. *Dermatol Ther*. 2011;24(3):196–206.
39. Wolf R, Parish JL, Parish LC. The rash that presents as target lesions. *Clin Dermatol*. 2019;37(2):148–58.
40. Kohanim S, Palioura S, Saeed H, Akpek E, Amescua G, Basu S, et al. Stevens-Johnson Syndrome / Toxic Epidermal Necrolysis e A Comprehensive Review and Guide to Therapy . I . Systemic Disease. *Ocul Surf*. 2016;14(1):2–19.
41. Schwartz RA, Mcdonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Dermatology*. 2013;69(2):187.e1-187.e16.
42. Hargitai IA. Painful Oral Lesions. *Dent Clin North Am*. 2018;62(4):597–609.
43. Ikeda K. Drug-Induced Oral Complications. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2017;25(2):127–32.
44. Wetter DA, Davis MDP. Recurrent erythema multiforme: Clinical characteristics, etiologic associations, and treatment in a series of 48 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2007. *J Am Acad Dermatology*. 2010;62:45–53.
45. Shah SN, Chauhan GR, Manjunatha BS, Dagrus K. Drug induced erythema multiforme: Two case series with review of literature. *J Clin Diagnostic Res*.

- 2014;8(9):ZH01–4.
46. Newman M., Takei HH, Klokkevold PR, Carranza FA. Newman and Carranza's clinical periodontology. 13th ed. Philadelphia: Elsevier; 2019.
 47. Sroussi HY, Epstein JB, Bensadoun R, Saunders DP, Rajesh V. Common oral complications of head and neck cancer radiation therapy: mucositis, infections, saliva change, fibrosis, sensory dysfunctions, dental caries, periodontal disease, and osteoradionecrosis. *Cancer Med.* 2017;6(12):2918–31.
 48. Villafaña J., Pérez-Carranco M, Hay OA, Delgado JC. Efectos adversos del tratamiento oncológico: Mucositis. *Rev Nac Odontol México.* 2010;2(7).
 49. Orime M. Immunohistopathological Findings of Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions. *J Immunol Res.* 2017;2017:1–5.

IX. ANEXO: TABLAS E IMÁGENES



Figura 1: Erosiones hemorrágicas de labios y cavidad oral en EM (1)

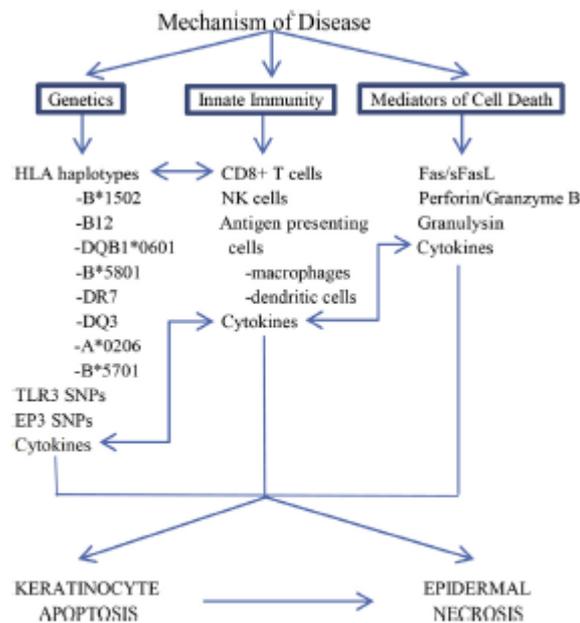


Figure 3. Pathogenic mechanisms involved in SJS/TEN. The schematic presents a simplified depiction of the interplay between genetics, specific components of innate and acquired immunity, and effectors of keratinocyte cell death. See text for detailed discussion. TLR3= Toll-like receptor 3. SNPs=single nucleotide polymorphisms. EP3= prostaglandin E receptor 3. (Adapted from Harp JL, Kinnebrew MA, Shinkai K.²⁴)

Figura 2: Mecanismos patogénicos de SSJ-NET (40)



Figura 3: Características clínicas de SSJ y su evolución a NET. **A y B:** múltiples máculas eritematosas confluentes, evanescentes tras la presión digital. **C, D y E:** múltiples áreas con pérdida epidérmica; la dermis eritematosa tiene un aspecto brillante.

(17)

Table 2. SCORTEN SCORE (severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis)—prognostic factors for toxic epidermal necrolysis (TEN) provide a score of 0 or 1.

Risk Factor	Score 0	Score 1
Age	<40 years	>40 years
Tachycardia	<120 beats per min	>120 beats per min
Malignancy	No	Yes
Body surface area detached	<10%	>10%
Serum urea	<10 mmol/L	>10 mmol/L
Serum glucose	<14 mmol/L	>14 mmol/L
Serum bicarbonate	>20 mmol/L	<20 mmol/L

Tabla I: Puntuación SCORTEN para el pronóstico de la NET (23)