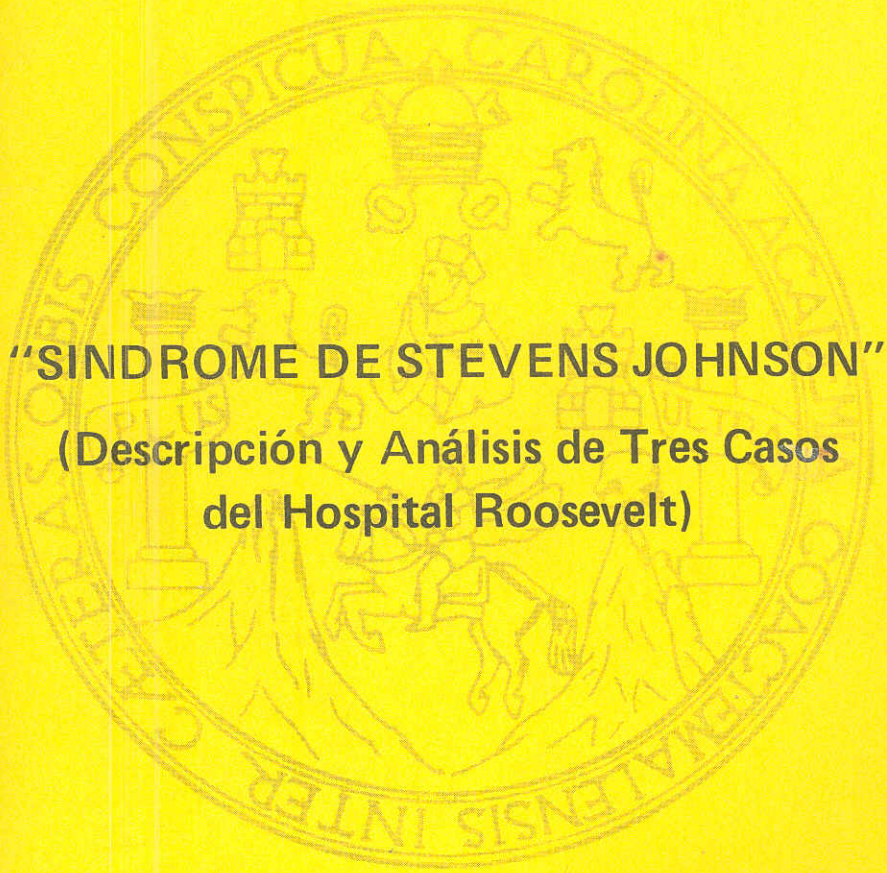
Dup

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS



"SINDROME DE STEVENS JOHNSON"

(Descripción y Análisis de Tres Casos del Hospital Roosevelt)

VICTOR MANUEL GUTIERREZ LONGO

Guatemala, Agosto de 1973.

PLAN DE TESIS

I. INTRODUCCION

II. SINDROME DE STEVENS JOHNSON

- *a) Definición*
- *b) Historia de la Enfermedad*
- *c) Etiología*
- *d) Manifestaciones Clínicas y Curso de la Enfermedad*
- *e) Diagnóstico*
- *f) Diagnóstico Diferencial*
- *g) Histopatología*
- *h) Tratamiento*

III. PRESENTACION DE TRES CASOS REGISTRADOS EN EL HOSPITAL ROOSEVELT EN UN PERIODO DE 10 AÑOS: 1962-1973.

IV. CONCLUSIONES

V. BIBLIOGRAFIA

INTRODUCCION

El Síndrome de Stevens Johnson es una variante del Eritema Multiforme que se caracteriza porque el ataque es de mayor severidad, produciendo lesiones mucocutáneas, en ocasiones afección irreversible de la vista o cuando hay ataque visceral puede provocar la muerte.

El objetivo de desarrollar el presente trabajo es contribuir en mínima parte a la exposición de una de las enfermedades poco frecuentes, considerando de suma importancia que el médico general conozca de ellas lo elemental, para poderlas diagnosticar y tratar en forma adecuada cuando se le presente un caso.

Entre las drogas que con mayor frecuencia se mencionan como factores etiológicos del Síndrome, están las Sulfonamidas de larga duración y gran número de medicamentos de uso frecuente, muchos de los cuales en algunos países su uso está proscrito; sin embargo en nuestro medio son empleados con mucha frecuencia en la terapéutica o indiscriminadamente, automedicándose en infinidad de casos, existiendo por lo tanto mucha posibilidad de que se presente el cuadro clínico de Síndrome de Stevens Johnson secundario a la ingesta de diversos medicamentos.

En Guatemala se han encontrado varios casos del Síndrome, pero desafortunadamente no se encuentra ningún reporte de los mismos en la literatura médica hasta el momento. En la literatura extranjera se encuentran varios artículos reportados, algunos bien documentados.

Para la realización del presente trabajo se hizo un estudio bibliográfico del tema y se presentan tres casos del Síndrome, que se encontraron en el archivo del Hospital Roosevelt, en un período de 1962 a 1973.

SINDROME DE STEVENS JOHNSON O ERITEMA MULTIFORME EXUDATIVO

DEFINICION:

El Síndrome de Stevens Johnson es un desorden eruptivo de la piel y de las membranas mucosas con una reacción aguda sistémica. (3)

HISTORIA DE LA ENFERMEDAD:

Helsal en 1860 reportó una enfermedad aguda, caracterizada por la presencia de una reacción epitelial polimórfica, a la cual llamó Eritema Multiforme Exudativo. Las lesiones de la piel consistían en áreas de eritema de forma irregular, vesículas, pápulas y ampollas. (21)

En 1862 BAZIN, describe además de las lesiones de la piel las de la boca; las cuales fueron mejor descritas en 1882 por QUINGQUARD. (21)

En 1896 VON DURHING, describió detalladamente la presencia de conjuntivitis. El Síndrome como se presenta actualmente fue descrito por A.M. STEVENS y F.C. JOHNSON en 1922, cuando reportaron dos casos de fiebre eruptiva asociada a estomatitis y complicaciones oculares. (3,4,21,23)

OSHBY y LAZAR en 1951, sugirieron el término de ERITEMA MULTIFORME EXUDATIVO MAYOR, para distinguir las variantes más severas, de las menores o leves. (21)

Desde que fue descrito por Stevens y Johnson, se le han dado diversos nombres, algunos de ellos: Eritema multiforme pluriorificialis, Fiebre mucocutánea, Fiebre eruptiva con estomatitis y oftalmia, Ectodermosis erosiva pluriorificialis, Complejo triple, Síndrome respiratorio mucoso,

Referente al Micoplasma neumoniae, hay varios reportes que lo mencionan como agente etiológico en algunos casos demostrados. Esto tiene como base el hecho de que se han obtenido cultivos positivos y pruebas serológicas, tales como la determinación de aglutininas en frío positivas.

LUTHANS y colaboradores (16,23) en 1965 describen la mayor frecuencia del síndrome durante el verano y el otoño; en los servicios dentales del Hospital Naval de los EE.UU. describen un caso, que se atribuyó a Micoplasma neumoniae, tanto por cultivo como pruebas serológicas positivas.

SUDLARN y colaboradores en 1964, reportan tres casos del Síndrome típicos, en los cuales hubo evidencia serológica de Micoplasma neumoniae. (17)

SYEL y colaboradores reportaron dos casos en los cuales de las lesiones bulosas se aisló Micoplasma neumoniae. (17)

Por los reportes mencionados y en la forma como se han estudiado los casos, parece que sí es un factor etiológico de importancia el Micoplasma neumoniae.

b) *Infecciones virales: Se consideran de mucho interés como factores etiológicos. Esto ha ocurrido en los períodos iniciales de una infección viral del tracto respiratorio superior o neumonias virales. También hay relación del Síndrome con las enfermedades de la infancia, tales como: Parotiditis, sarampión, gripe asiática, varicela. (6)*

La asociación entre Herpes simple y Síndrome Stevens Johnson ha sido ampliamente reportada en la literatura muncial; algunos investigadores son de la opinión de que una tercera parte de casos del Síndrome son debidos al herpes simple. (6)

FOSTER y SCOT en 1958 y PANDY en 1964, demostraron el virus de Herpes simple por cultivos en pacientes con Síndrome de Stevens Johnson y al mismo tiempo notaron significativo aumento del título de fijación de anticuerpos en la sangre durante la fase aguda de la enfermedad. (6)

SHELLEY EM (19) describe en un artículo, la asociación del Herpes simple y el Eritema multiforme (enfermedad benigna), aspecto que tiene importancia, pues un eritema multiforme puede evolucionar a una entidad de mayor severidad (Síndrome de Stevens Johnson), y se describe anteriormente al herpes simple como agente etiológico. Reporta un caso en el que el paciente durante siete años tuvo recurrencia de eritema multiforme, precedido cada vez de la aparición de herpes simple, que se localizaba en la cara. Se le efectuó una prueba intradérmica con virus de herpes simple atenuados con formaldehído, apareciendo consecutivamente bulas, las cuales clínica e histológicamente evidenciaban eritema multiforme con lesiones que a las 48 horas se habían generalizado.

NEIMAN (19) revisó una larga serie de casos de herpes simple recurrente y eritema multiforme; encontró que el 15o/o de todos los casos fue precedido por un ataque de herpes simple.

SOLTZ y SOLTZ (19) reportan un caso, el cual se presentó presumiblemente secundario a la administración de vacuna contra herpes simple (introducción de un antígeno de herpes simple), por infecciones recurrentes de éste.

El herpes simple puede estar presente en la vagina, el área vulvar, el pene, las conjuntivas, la orofaringe o cualquier localización cutánea. Recientes estudios mostraron que uno de cada quinientos papanicolaous, muestran inclusiones intranucleares de herpes simple. (19)

dermatoestomatitis, Eritema ampollado maligno tipo pluriorificial Eritema polimorfo ampollado. (2,21)

Referente a la etiología se han descrito en la literatura médica gran cantidad de factores que se cree sean los causantes del mismo.

ETIOLOGIA:

No se puede tener un márgen de la misma debido a que se han descrito un gran número de agentes etiológicos para el Síndrome de Stevens Johnson y que se pueden demostrar en las dos teorías principales al respecto. (6-24)

Teoría I:

La enfermedad tiene una sola causa, probablemente un agente infeccioso. En favor de esta teoría está la estrecha similitud clínica con los exantemas agudos. Los resultados de cultivos para bacterias, virus y hongos se consideran poco concluyentes. No se ha demostrado epidemiológicamente que la enfermedad sea contagiosa, aunque se menciona que en el año de 1852 y en 1896 hubo dos epidemias en Turquía, y en el año de 1818 se presentó una epidemia en un campo del ejército de Texas. (6)

Teoría II:

Se trata del complejo secundario a diversos estados patológicos fundamentales. Esto parece confirmarse por el gran número de procesos con los cuales ha coincidido el Síndrome.

Revisando la bibliografía se comprueba que al inicio del cuadro dermatológico siempre precede la administración de un fármaco u otra enfermedad asociada.

A continuación se mencionan algunos de los factores etiológicos; éstos son abundantes y en algunos, como se menciona anteriormente, no es concluyente su participación como factores etiológicos.

1. *Procesos infecciosos o infestaciones*
2. *Reacciones medicamentosas.*
3. *Vacunas*
4. *Procesos malignos internos*
5. *Radioterapia profunda*
6. *Dermatitis de contacto*
7. *Enfermedades de la colágena*
8. *Embarazo*
9. *Alimentos*
10. *Hormonas*
11. *Otras, sin que se determine la causa.*

1. Procesos infecciosos o infestaciones:

a) *Infecciones bacterianas: (2,19,23). Las que se mencionan con mayor frecuencia en la literatura son las debidas a: Estreptococo beta hemolítico, salmonella tiphimurum, corynebacterium difteriae, neiseria gonorreae, bordathella pertusis, pasteorela, micoplasma neumoniae, y en enfermedades como la psitacosis, tuberculosis, tularemia.*

La presencia de estreptococo beta hemolítico asociado al síndrome ha sido demostrado por cultivos positivos para el mismo en secreciones de conjuntivas, orofaringe, líquido de las vesículas y de secreción prostática. El estafilococo aureus, también ha sido cultivado de los mismos lugares (6). La posibilidad de un componente tuberculoso ha sido frecuentemente mencionada en la literatura, (6) especialmente cuando el Síndrome ha aparecido secundariamente a la inyección de tuberculina. También se menciona la asociación del eritema nodoso a una forma benigna del Síndrome. (24)

CUADRO I

PATOGENESIS DEL ERITEMA MULTIFORME RECIDIVANTE DEBIDO AL VIRUS DEL HERPES SIMPLE

Fase latente

↓ *Activación por (fiebre, quemada de sol, stress, alimentos, menstruación en la mujer).*

Herpes simple recurrente:
a) Aparente
b) Inaparente

↓ *Crecimiento viral 5-7 días.*

Difusión del antígeno dentro de la sangre.

↓ *Reacción sensitiva 1-2 días.*

Eritema multiforme.

En estos pacientes fueron vistas partículas de virus al microscopio electrónico, de muestras tomadas de la boca del paciente y fueron demostradas por pruebas de coagulación positivos. (6)

Además el Síndrome se ha presentado en asociación a enfermedades como el sarampión, ya sea en la convalecencia de esta enfermedad o debido a la vacuna con virus atenuados para prevenirlo, reportándose varios casos del Síndrome con curso benigno, que en la mayoría apareció a los 19 días después de haber recibido la vacuna. (9)

WASERMAN y colaboradores (6,9,23) en 1959, encontraron una asociación del síndrome con la Influenza del "Tipo A". También se reporta asociado a hepatitis, meningitis o meningoencefalitis. Las Neoriketsias, como el gérmen causal de la Psitacosis, se menciona como causa del Síndrome. (6)

c) Infecciones por hongos. (21)

1. *Coccidioidomicosis*
2. *Histoplasmosis.*

d) Enfermedades parasitarias. (21)

1. *Malaria*
2. *Tricomonas.*

2. Reacciones medicamentosas:

A continuación se mencionan varios medicamentos a los cuales se les considera factores etiológicos del Síndrome de Stevens Johnson:

Allopurinol
Antitoxinas
Amithizone
Agentes antidiabéticos
Arsénico
Barbitúricos
Belladona
Pyridium
Tetraciclina
Succinamida
Hidantoinato de sodio
Hidralazina
Quinina
Tiuracilo
Yodados
Meprobamato
Mercurio
Fenacetinas
Fenicarbazide
Fenilbutazona

Bromuros
Carbamazepina
Cloroquina
Codeína
Digital
Sales de Oro
Fenolftaleína
Pirazolona
Salicilatos
Trimetadione
Penicilina
Sulfonamidas.

Entre éstos algunos tienen especial mención, tal es el caso de las Sulfonamidas de larga duración, que en 1957 fueron introducidas a la Terapéutica, de las cuales la sulfametoxipiridazina y la sulfadimetoxina, son las de mayor uso clínico; existiendo gran número de reportes al momento, que hacen mención de éstas en asociación con el Síndrome.

COHLAN S. (6) en 1960, escribió un artículo en el que reporta cinco casos, asociándolos al uso de sulfametoxipiridazina.

En agosto de 1965 la FDA (Administración de Drogas y Alimentos) describe los resultados de una recopilación de 116 casos de Síndrome de Stevens Johnson en todo el mundo, debidos al uso de sulfonamidas de larga duración; estos casos están comprendidos en un período entre 1957 a 1965; 81 de estos casos se presentaron en los EE.UU. del total se presentó en 69 pacientes menores de 15 años (con 20 fallecidos) y en 37 adultos (con 9 fallecidos). (16,21)

BIANCHINI y colaboradores (1) en 1968 hacen un reporte de un análisis retrospectivo de los factores etiológicos en pacientes con Síndrome de Stevens Johnson, admitidos al Hospital Johns Hopkins, en un período entre 1952 y 1965, con el propósito de analizar si hubo o no incremento de casos a partir de 1957, en que se introdujeron las sulfonamidas de larga duración. Se encontraron 56 casos entre los años 1952 y 1965. En 4 centros universitarios se presentaron 29 casos del Síndrome siendo los resultados similares a los presentados por el Hospital

Johns Hopkins. Entre los casos del Johns Hopkins, el mayor número fue encontrado entre las décadas primera y tercera. La frecuencia estimada de pacientes admitidos a ese Hospital, con diagnóstico del síndrome fue de 0.22 por 1,000 pacientes, en 1957. De 1957 a 1965 fue de aproximadamente 0.88 por 1,000 pacientes. Se obtuvo un incremento que puede considerarse significativo.

En el Hospital Grady Memorial, el promedio de pacientes admitidos con Síndrome entre los años 1957 a 1965 fue de 0.54 casos por 1,000 pacientes. (1)

CARROE y colaboradores (1) reportó un total de 116 casos del Síndrome asociado a sulfonamidas de corta duración.

La Penicilina es mencionada con mucha frecuencia como factor etiológico del Síndrome de Stevens Johnson.

NAVA NEGRETE en 1971 informó de 10 casos en uno de los cuales el factor etiológico mencionado era la penicilina. (13)

NAVARRO GUTIERREZ y colaboradores en 1968, presentan un caso asociándolo a Tuberculosis, en un paciente que además padecía de una hepatopatía; se discute la posibilidad de que los medicamentos que se administraban la Estreptomicina se consideró el factor etiológico".

En la literatura inglesa se ha insistido en la relativa frecuencia del Síndrome con la tuberculosis. (14)

WERTMUT y KUBASIC (8) en 1972 describen un caso asociado a Tuberculosis renal y a Enfermedad de Addison, atribuyendo a la tuberculosis la etiología del caso.

CUCHIARA menciona un caso que se presentó secundariamente a la administración de penicilina benzatínica. (7)

STRATIGOS J.D. (22) reportan dos casos del Síndrome de Stevens Johnson debidos al uso de Allopurinol, en dos pacientes que tenían elevación del ácido úrico; ellos desarrollaron el Síndrome después de la administración del medicamento, ambos fueron tratados con esteroides, uno de los cuales falleció de Insuficiencia renal y el otro vivió. Además presentan otros dos casos debidos a la administración de un compuesto que contenía aspirina, cafeína, aminofenazone y un derivado pirazolónico; ambos fueron también tratados con esteroides y antibióticos.

CALLAGHAN J. y colaboradores (3), en 1972 reportan un caso debido al uso de Anovulatorios en una paciente de 15 años, quien presentaba Dismenorrea primaria y menorragia; tomó el medicamento durante 14 semanas antes que apareciera la enfermedad. Los anovulatorios administrados a la paciente contenían estrógenos (Etinil estradiol, 0.1 mg), derivado de progesterona (Acetato de megestrol, 0.1 a 1 mg.).

CHRISTIA (3) en 1969 menciona un caso asociado a ictericia en una paciente que tomaba anovulatorios a base de estrógenos y progesterona. En estos pacientes se demostró una hipersensibilidad in vitro al mestranol (estrógeno sintético).

NAWALKHA P. L. y colaboradores en 1972, reportan un caso de una paciente con diagnóstico de Ca. del cérvix (LN III), quien presentó el Síndrome secundario a la aplicación de radioterapia con telecobalto. Los casos en los que se reporta la radioterapia como factor etiológico del Síndrome son raros (15).

SLOAN Y BARGEN Y GAZE analizando dos mil pacientes con colitis ulcerativa crónica, vistos en la Clínica Mayo, entre 1,918 y 1,937, notaron lesiones cutáneas importantes en 45 casos; dos de éstos eran típicos de Síndrome de Stevens Johnson.

GRAWFORD Y LUIKART (4) en 1949 reportó un caso de colitis ulcerativa y Síndrome de Stevens Johnson, se administraron sulfonamidas, después de haber aparecido el rasch; ellos consideran que las lesiones del cólon fueron una extensión de las lesiones mucocutáneas del Síndrome.

HIGHTOWER, BRODERS, HAINS, McKENNEY y SOMMER en 1958, indican que ellos han visto Síndrome de Stevens Johnson, asociado a colitis ulcerativa, sin dar mayores detalles de los casos. (4)

RAUKINGOULSTON, BODEN y MORROW en 1960 notaron una complicación de dos casos de colitis ulcerativa con Síndrome de Stevens Johnson, sin indicar si previamente se habían administrado medicamentos. (4)

KELEY (4) en 1962 describe tres casos del Síndrome en asociación con colitis ulcerativa, con el antecedente de administración previa de medicamentos. (4)

EDWARS y TRUELOVE en 1964, en una encuesta de 624 pacientes con diagnóstico de colitis ulcerativa en el área de Oxfordshire, encontró tres pacientes con Síndrome de Stevens Johnson (4).

El hecho de que los casos reportados del Síndrome de Stevens-Johnson y colitis ulcerativa, siempre preceda la administración de sulfonamidas, hace sospechar que los casos son debidos a hipersensibilidad para el medicamento.

MANIFESTACIONES CLINICAS Y CURSO CLINICO. (2,6,13,16,21,24)

La mayoría de estos pacientes presenta un período prodrómico que va de uno a catorce días, caracterizado por síntomas generales: Fiebre, malestar, dolor de garganta, tos, coriza, faringitis, dolor torácico, vómitos, mialgias y artralgias en combinaciones diversas y en gravedad variable. En pacientes que

no presentan prodromos, bruscamente se desarrollan lesiones mucosas, asociadas con alguna reacción general y muchas veces a signos y síntomas de participación visceral. Las lesiones cutáneas muchas veces constituyen la primera manifestación clínica y en ocasiones puede ser la última en presentarse. En general se desarrolla en forma rápida y presentan distribución simétrica y aparecen por brotes. Hay predilección por muñecas, dorso de las manos, tobillos, parte alta de los pies, rodillas, codos, cara, palma de las manos y plantas de los pies. El cuerpo entero puede ser afectado excepto el cuero cabelludo.

La Erupción Polimorfa puede incluir máculas rojas o violáceas, pápulas, vesículas y ampollas en combinaciones diversas. Si se presentan vesículas y ampollas, éstas suelen desarrollarse a nivel de máculas y pápulas pre-existentes. Es frecuente que se produzcan hemorragias en las áreas afectadas. Las lesiones están netamente limitadas y separadas de la piel normal y tienden a adoptar forma anular. La fusión produce dibujos serpiginosos o arciformes. Ocasionalmente zonas centrales que contienen líquido, están rodeadas por anillos concéntricos con sombras variadas de eritema, formas denominadas en Diana, iris de tiro al blanco u ojo de buey; puede haber erosiones, úlceras superficiales, costras que muchas veces son hemorrágicas y zonas de descamación. En casos graves hay paroníquias y caída de las uñas. En los casos leves se logra la curación en pocos días a tres semanas, sin cicatriz aunque puede persistir mucho mayor tiempo una despigmentación o una pigmentación excesiva. En casos graves pueden quedar cicatrices y la curación necesitar seis semanas o más.

La participación de las mucosas suele acompañar a la erupción cutánea; pueden estar afectadas una o todas las mucosas. El espectro incluye eritema macular, edema vesicular, formación de ampollas, erosiones, úlceras, costras, fisuras y hemorragias.

La cavidad oral es la más frecuentemente afectada y cuando el Síndrome envuelve primariamente los tejidos orales, el diagnóstico es más difícil. Las lesiones orales generalmente ocurren en brotes y varían en apariencia dependiendo de su etapa de progresión.

WOOTEN y colaboradores (2) han clasificado la evolución de las lesiones orales a través de 5 etapas distintas, éstas son en orden de ocurrencia: Macular, bulosas, necrótica, pseudomembranosa y curación. Las lesiones individuales progresan en un tiempo relativamente constante y generalmente completan su curso en 15 días. Es común encontrar nuevas lesiones, mientras otras están en etapa diferente.

El estado macular es de duración breve raramente visto por el médico, la mácula es rojiza, mide 1-3 mm. y rápidamente pasa a la etapa bulosa.

El estado buloso representa la degeneración hidrópica intracelular del estrato espinoso del epitelio de la membrana mucosa, con la consiguiente formación de microquistes intraepiteliales que hacen coalescencia para formar la bula, la que es irregular y varía de tamaño. La bula puede llegar a envolver una región entera de la cavidad oral. El líquido dentro de la bula puede ser hemorrágico o seroso.

El Estado Necrótico resulta de la necrosis de las capas extremas de la bula; estas ulceraciones están rodeadas por un anillo hiperémico característico. Esto es corrientemente el primer estado visto por el Clínico. La etapa pseudomembranosa resulta del exudado fibrinopurulento que se forma sobre el epitelio denudado. El exudado puede variar de color blanco a gris y puede revelarlo una base hemorrágica.

Estado de Curación es la reepitelización; inicialmente toma lugar debajo de la pseudomembrana, ésta es aclarada revelando áreas geográficas de mucosa hiperémica. Finalmente cuando la membrana mucosa madura, presenta una apariencia homogénea y las áreas curadas no pueden ser diferenciadas de las no afectadas.

Los labios están comunmente afectados y la apariencia costrosa y hemorrágica de las lesiones en sus bordes es típica.

Las lesiones de la Nariz causan hemorragias, formación de costras y obstrucción.

Los Ojos están afectados casi tan frecuentemente como la boca. Los párpados pueden estar edematizados y presentar cualquiera de las lesiones cutáneas. En los casos leves puede haber conjuntivitis transitoria y en los más graves es purulenta o membranosa. Pueden haber hemorragias subconjuntivales y aparecer vesículas y ampollas. La córnea suele quedar respetada a excepción de los casos muy graves en los que puede sufrir lesión o incluso perforarse. Se ha observado Iritis, iridociclitis, panoftalmia. La cicatriz de la córnea o la panoftalmia pueden causar pérdida parcial o completa de la visión. Se han observado casos de adherencias de la conjuntiva palpebral a la bulbar. Estas lesiones oculares graves se presentan con poca frecuencia desde que se dispone de antimicrobianos.

En cualquier momento y en relación con las manifestaciones cutáneas o mucosas, pueden presentarse manifestaciones generales variables, tales como fiebre, malestar, DHE, dolores musculares y articulares, toxemia y postración.

Las Manifestaciones respiratorias incluyen tos, con espasmo o sin él, hemoptisis, disnea, cianosis, bronquitis, neumonitis, consolidación neumónica y derrame pleural, y signos y síntomas característicos de una neumonía atípica primaria.

En cuanto a articulaciones, muchas veces se han observado artralgias o artritis.

Los síntomas gastrointestinales son variables e incluyen náusea, vómitos, disfagia, hematemesis, dolor abdominal, melena y diarrea. Los cambios inflamatorios del esófago o cólon explican estos síntomas.

Las manifestaciones de las vías urinarias tales como albuminuria, hematuria, retención de orina y anuria. Pueden desarrollarse nefritis y uremia a veces cuando las lesiones mucosas y cutáneas están mejorando.

El Sistema Nervioso Central puede afectarse en diversas formas y se ha observado somnolencia, convulsiones, confusión, delirio, radiculitis, nistagmo, anisocoria, reflejos tendinosos anormales.

Sistema cardiovascular es frecuente observar arritmias, pericarditis y cambios electrocardiográficos sospechosos de miocarditis.

La Linfadenopatía regional ha sido frecuente no así la generalizada.

Los Genitales pueden ser afectados en ambos sexos. En el hombre ocurren ulceraciones meatales y escrotales y en la mujer la vulvovaginitis puede ser la complicación más frecuente. En ambos sexos ocasionalmente ocurre uretritis que produce secreción purulenta. La unión mucocutánea anal puede ser afectada, presentando un desprendimiento de la piel perianal.

CURSO CLINICO Y FRECUENCIA.

Los síntomas sistemáticos son muy variables dependiendo de los grados de lesión. Como se mencionó existe un período

prodrómico de aproximadamente 1-14 días, en los que puede presentarse fiebre (38-40ºC); malestar general, tos, dolor de garganta, vómitos y mialgias; los pacientes aparecen en un estado tóxico, con signos de DHE y seguidamente aparecen las lesiones mucocutáneas (máculo-papulares), y que dependiendo de la extensión así se considerará el grado de la enfermedad. (2)

Las formas medias (no severas) de la enfermedad constituyen la mayor parte de casos, en los cuales el cuadro cede generalmente en pocos días a dos o tres semanas. Las formas graves lo hacen durante tres a seis semanas o más tiempo. Las secuelas incluyen cambios neurológicos, opacidades corneales, ceguera parcial o total, queratoconjuntivitis, sinequias conjuntivales, vaginales o prepuciales y estenosis esofágicas. La mortalidad en los casos graves se considera en general de 10 a 12o/o. (2,24). Cuando esta enfermedad se extiende a otros sistemas, puede presentarse insuficiencia respiratoria, Miocarditis, fallo cardíaco, hematemesis, enterorragias, insuficiencia renal (la cual se reporta en muchos de los casos en los que se produjo la muerte y se les efectuó estudio patológico).

Se puede afirmar que el tratamiento adecuado y temprano disminuye la duración y gravedad del proceso así como la mortalidad.

Son probables las recidivas en las formas graves del proceso, habiendo informes que indican que se producen hasta en el 25o/o de los casos. (2,5)

En cuanto a la frecuencia, esta enfermedad puede ocurrir a cualquier edad, pero se describe que es más frecuente en las primeras tres décadas de la vida y en cuanto al sexo (2), los hombres son afectados dos veces más que las mujeres y no hay predisposición racial.

DIAGNOSTICO.

Depende de la presencia de lesiones mucosas y cutáneas. Las lesiones cutáneas polimorfas que forman dibujos anulares y otros y la aparición de lesiones erosivas en mucosas.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL DEL SINDROME DE STEVENS-JOHNSON (7)

		Historia, Laboratorio y Pruebas de Nada.
SINDROME DE STEVENS-JOHNSON:	Las lesiones cutáneas son abundantes, pápulas eritematosas con lesiones en forma de iris y/o como ojo de buey generalizadas, membranas mucosa de la nariz, boca, oídos, vagina, recto y escroto y además bulas o vesículas, lesiones oculares variadas e inclusive ceguera.	
NECROLISIS TOXICA EPIDERMICA:	Grandes áreas de la piel están perdidas y descamadas dando la impresión de quemadura.	Signo de Nikolsky's (la capa superficial de la piel puede ser removida con presión leve.
VACUNA (después de la vacuna para el sarampión):	Las lesiones progresan en etapas similares a la vacuna original. No hay lesiones eritematosas polimorias.	Vacuna previa 10 a 14 días.
VARICELA:	Lesiones cutáneas pruríticas progresivas. Las lesiones bulosas son raras en la boca.	
PENFIGO:	Curso insidioso, menos polimorfismo y configuración.	Biopsia S. Nikolski.
DIFTERIA:	Membrana con fondo gris blanquesino en garganta.	Aislamiento por cultivo.
DERMATITIS HERPETIFORMA Y PENFIGOIDE BULOSO:	Es más crónica; hay menos membranas en mucosas y no están sistemáticas.	Biopsia.
DERMATITIS DE CONTACTO BULOSA:	Localización y configuración de lesiones sugestivas de factores externos, sin síntomas mucosos o sistémicos.	Pruebas de Parche.
LUPUS ERITEMATOSO-SISTEMICO:	Puede haber lesiones típicas en mariposa; no hay lesiones vesiculares en mucosas, ni en la piel.	Celulas L.E.

ESTOMATITIS HERPETIGA: Lesiones dolorosas agudas en los bordes de los labios y mucosa oral, síntomas constitucionales moderados, las lesiones tienden a enrollar el tejido sano.

HISTOLOGIA: (12)

A continuación se mencionan las lesiones histológicas que se presentan en el eritema multiforme:

La dermis contiene un infiltrado inflamatorio, la severidad del mismo depende de la del cuadro clínico; se distribuye perivascularmente, compuesto de linfocitos predominantemente, pero puede contener neutrófilos y eosinófilos; además hay fragmentos nucleares diseminados (polvo nuclear) resultante de la desintegración de neutrófilos (leucocitoclasis). La epidermis puede mostrar espongiosis y edema intracelular y ocasionalmente vesículas espongeóticas intraepidérmicas. Las bulas se forman debajo de ls epidermis por desprendimiento entero de ésta; sin embargo, en lesiones antiguas, las bulas pueden encontrarse dentro de la epidermis debido a la regeneración epidérmica en el piso de la vesícula.

Las lesiones encontradas en los casos agudos y severos, (Síndrome de Stevens Johnson) la epidermis con frecuencia muestra necrosis de sus células, aún antes de que ocurra el desprendimiento de la dérmis; en lesiones hemorrágicas del síndrome, se encuentran eritrocitos extravasados en la dermis, además del infiltrado de linfocitos, neutrófilos y eosinófilos; hay usualmente características de vasculitis alérgicas, como se ve en la púrpura anafilactoide. Tales cambios degenerativos en las células endoteliales de los capilares muestran acumulaciones perivasculares de neutrófilos, eosinófilos y fragmentos nucleares (polvo nuclear).

TRATAMIENTO. (2,6,11,24)

Se puede orientar bajo diversos aspectos:

A) **Medidas generales:** *Reposo en cama y cuidados especiales de personal de enfermería, además del tratamiento sintomático para fiebre, dolor, cuidados de cavidad oral, etc. etc.*

B) **Medidas específicas:** *Eliminar factores causales como enfermedades generales crónicas por ejemplo (tuberculosis); infecciones focales y drogas sensibilizantes.*

Cuando la enfermedad se presenta levemente, requiere poco tratamiento, aplicación local de linimento de calamina para aliviar prurito; antihistamínicos por vía oral y baños coloidales.

Para las formas graves de la enfermedad se requiere un tratamiento activo y rápido. Debe corregirse el desequilibrio hidroelectrolítico que en general es causado por ingreso inadecuado de alimentos, vómitos, diarrea y disfunción renal; la infección bacteriana que ataca los ojos, que generalmente está producida por estafilococo, debe tratarse con el uso de antibióticos específicos por vía local, general o ambas.

Los esteroides suprarrenales o corticotropina deben usarse en altas dosis y por corto tiempo, siendo de mucho beneficio para la resolución de este síndrome. Enjuagatorios para mejorar la higiene bucal. Toques con anestésicos para aliviar el dolor y mejorar así la ingesta de alimentos.

C) **Medidas locales:** *La dermatitis se trata de acuerdo con su tipo y etapa.*

En las lesiones agudas: (Recientes, eritematosas, con vesículas, exudativas, pruriginosas o con sensación de ardor), se

utilizan compresas húmedas, empleando diversas soluciones de las cuales las más aconsejables son:

1. *Sulfato de magnesio 8 cucharaditas en 1 litro de agua, (como antipruriginoso).*

2. *Permanganato de potasio, 1 tableta de 0.3 grs. disuelta en 3 litros de agua, (con efecto antipruriginoso, oxidante, antiséptico y astringente).*

En las lesiones subagudas o sea las de duración intermedia, en declinación y de aspecto menos agresivo se pueden emplear compresas húmedas o lociones (Ej.: Loción de calamina).

PRESENTACION DE TRES CASOS DE SINDROME DE STEVENS JOHNSON REGISTRADOS EN EL HOSPITAL ROOSEVELT.

En los archivos médicos del Hospital Roosevelt, se encontraron solamente tres casos típicos demostrados del Síndrome de Stevens Johnson, los cuales se describen a continuación:

CASO I.

Paciente del sexo femenino de 9 años de edad, que ingresó al Hospital el 16 de mayo de 1,972, refiriendo como historia que cuatro días antes se le había administrado una inyección de Penicilina G. procaína, por presentar proceso de Amigdalitis aguda; dos días despues, apareció erupción máculo-papular generalizada, por lo que fue vista en la Emergencia del Hospital en donde se le indicó tratamiento de Prometazina 10 cc. PO cada 8 horas pensando en proceso alérgico y Eritromicina 5 cc. PO cada 6 horas pensando en el problema amigdalino, no habiendo mejorado, por lo que asistió de nuevo siendo necesario ingresarla en vista de la severidad del cuadro dermatológico, el 16-5/72.

ANTECEDENTES:

Estaba recibiendo tratamiento con Difenilhidantoinato de sodio desde 1,971 por cuadro clínico de epilepsia tipo G.M., demostrando por un estudio electroencefalográfico, Retraso mental ligero por Test Psicométrico, amigdalitis a repetición, sarampión en 1,970. Parotiditis en 1,971. Un hermano alérgico ignorándose la causa.

Al examen físico: Paciente en malas condiciones generales, febril, obnubilada, con DHE moderado. Piel con eritema máculo-papular generalizado. Edema facial. Ojos: Conjuntivitis

bilateral, edema palpebral. Boca: Gingivoestomatitis, lengua saburral, mucosas secas, amígdalas hipertróficas e hiperémicas. Cuello: Movilidad disminuída, doloroso a la palpación. Corazón: FC: 140 X', rítmico, sin soplos. Pulmones: FR: 40X', ventilaban bien, no se auscultaron estertores. Miembros superiores: Ambos dolorosos al movilizarlos; en el derecho presencia de edema. Neuromuscular: Sensibilidad aumentada, motricidad disminuida, coordinación normal, reflejos disminuidos. Psiquismo: Retraso mental. Se ingresó con una IC: 1- Síndrome de Stevens Johnson, 2- Retraso mental y 3- DHE moderado, iniciándose tratamiento con Penicilina cristalina 500,000 U L. IV cada 4 horas. Hidrocortisona 100 mgrs. IV cada 8 horas. Además administración de soluciones endovenosas para corregir el DHE y porque no podía ingerir alimentos.

Exámenes de laboratorio demostraron: GB: 8,000, HB: 12.7 grs. VS: 12 mm. a la hora. Eosinófilos: 2. Seg.: 78. Linfocitos: 20. Estimación de plaquetas en frote bajas. Tpo. de PRotrombina: 13" 100o/o. Fibrinógeno: 253 mgs. o/o. Orina: Trazas de albúmina. GB: Escasos. Bacterias abundantes. GR: Ocasionales. Frote periférico: GR: Normales. Leucocitos con neutrofilia y desviación a la izquierda. Plaquetas: Normales. Células LE: Negativo.

EVOLUCION:

La paciente durante su hospitalización presentó en los primeros días alzas febriles hasta de 40°C; al segundo día de hospitalización las lesiones de la piel se hicieron vesiculares, presentándose en mayor número en los miembros superiores. Su ingesta oral fue deficiente atribuyéndose esto a lesiones costrosas que presentaba en los labios. Al quinto día de hospitalización presentó prurito; al sexto se nota que las lesiones de la piel tienden a desaparecer, principalmente en la cara y miembros superiores; las lesiones orales no mejoran, continuando el paciente con mala ingesta alimenticia; al séptimo día la mejoría

La presente foto ilustra el caso. Se aprecia conjuntivitis purulenta en fase de recuperación, además lesiones costrosas de los labios y en piel de cara y tórax lesiones hemorrágicas.

es aún mayor, mejora la ingesta; se le dió egreso al 13avo. día con tratamiento a base de Fenobarbital, por el problema de Epilepsia. Los esteroides fueron omitidos al séptimo día; la penicilina cristalina al sexto.

NOTA: En el presente caso se consideró como factor etiológico de la enfermedad, el Difenilhidantoinato de Sodio, ya que a la paciente se le continuó administrando penicilina y si ésta hubiera sido la causa del Síndrome la paciente no hubiera mejorado.

CASO II.

Paciente de 28 años de edad, sexo masculino, quien ingresa el 4 de octubre de 1,972 refiriendo que 20 días antes de consultar, se encontraba trabajando en el campo cuando tuvo la sensación de que le penetró una basura en el ojo izquierdo; procedió a friccionarlo y a tratar de extraérsela con un pañuelo, por lo que le quedó enrojecido; consultó con un Promotor de Salud, quien le indicó la aplicación de Cloranfenicol oftálmico, una dosis de penicilina y le dejó tratamiento con Sulfametoxipiridazina, 0.5 gs. cada 24 horas, lo cual tomó durante 17 días; tres días antes de consultar a este centro inició secreción purulenta de ambos ojos, además sensación de prurito en la garganta, con secreción purulenta, dificultándosele la ingesta de alimentos; y además de lo descrito, aparecieron manchas violáceas en todo el cuerpo.

ANTECEDENTES: Negativos:

EXAMEN:

PA:120/80 mm de Hg. PR y FC: 122 X', Temperatura: 39.5ºC. Piel: Presentaba una erupción máculo-papular en cara, tórax y miembros superiores. Conjuntivas Hiperémicas con abundante secreción purulenta. Labios, lengua, carrillos y orofaringe con

hiperémia y presencia de exudado fibrino-purulento abundante. Corazón: Rítmico, taquicárdico, FC: 122 X'. Pulmones normales. Abdomen normal. Pies: En ambos presenta empastamiento, los que parecían ser abscesos. Se ingresó con una IC: 1-Síndrome de Stevens Johnson.

EXAMENES:

Frote y cultivo para investigar Corinebacteryum Difteriae, fueron negativos. GB: 4,600. HB: 14.6 grs. Hto.: 46o/o. Seg.: 69. Linfocitos: 31. Plaquetas normales. QQSS: Normal. Hemocultivo negativo a las 72 horas. Un nuevo control de Hematología al 5o. día de hospitalización demostró: GB: 5,850, HB: 13.1 grs. Hto: 42o/o. VS: 32 mm. a la hora. Plaquetas normales. Tiempo de Protrombina y Tpo. parcial de tromboplastina normales. Frote: GR. ligeramente hipocrómicos; llama la atención un aumento en el número de linfocitos atípicos y/o monocitos. Plaquetas normales. BIOPSIA de piel: Compatible con Eritema Multiforme exudativo. Se le administró Cloranfenicol en gotas oculares e hidrocortisona.

EVOLUCION:

Las lesiones se extendieron hasta la mucosa de genitales y glande, con lesiones que sangraban escasamente. Inicialmente el paciente estaba estuporoso, a los dos días de haber ingresado se le inició tratamiento con Esteroides, notándose una mejoría en lo que respecta a consciencia; las erupciones de la piel se tornaron vesiculares, se procedió a debridar las regiones plantares de ambos pies, obteniéndose un material serosanguinolento. Se efectuó frote y bacterioscopía que fue negativo. Las vesículas hemorrágicas evolucionaron a costras de color café. El paciente se recuperó completamente habiendo sido la última etapa de la enfermedad una fase de descamación.

Este caso se considera típico del Síndrome de Stevens Johnson, el cual se diagnosticó desde su ingreso; se trató adecuadamente obteniéndose su curación. Se considera que el factor etiológico del presente caso fue la Sulfametoxipiridazina, mencionada como una de las drogas más frecuentemente asociada causante del Síndrome.

CASO III.

Paciente de 5 años 7 meses, sexo masculino, originario y residente en Pueblo Nuevo Viñas, quien ingresa el 16 de marzo de 1,973 refiriendo que 3 días antes presentó irritación ocular bilateral y lesiones de sangrado en labios; consultando a facultativo quien le indicó sulfisoxasole (gotas oftálmicas) y violeta de Genciana; un día después presentó máculas y pápulas de color rojo, las cuales después se generalizaron a todo el cuerpo, llegando a formar bulas de varios tamaños, además edema de ambos párpados, lo que le imposibilitaba abrir los ojos y también presentaba dolor de garganta, por lo que no podía ingerir alimentos.

ANTECEDENTES:

Tomó Acido Acetil Salicílico durante una semana antes del aparecimiento del Síndrome.

EXAMEN:

Temperatura 39.5ºC. F R 24 X' . Piel presentaba un rasch máculo-papular violáceo generalizado. Cara: Cubiertas con pápulas y pústulas, algunas de las cuales se encontraban rotas. Oído derecho con supuración de material blanquecino. Ojos cerrados completamente por edema palpebral, con presencia de úlceras corneales en el ojo derecho, acompañándose de secreción purulenta en ambos ojos. Boca: Labios secos con lesiones costrosas, respira con la boca abierta, presenta gran cantidad de flemas. Corazón rítmico sin soplos, taquicárdico FC: 110 X'. Pulmones normales. Abdomen normal. Extremidades:

Unicamente las lesiones descritas en la piel en forma generalizada. Se ingresa con impresión clínica de:

1- Síndrome de Stevens Johnson. 2- Otitis supurada del oído derecho. 3- DHE leve a moderado.

EXAMENES A SU INGRESO:

Hb: 10.5 Grs. Hto.: 34o/o. GB: 7.300. Seg.: 75o/o. Linfocitos: 23o/o. Cayados: 2o/o. Plaquetas: 228,000 X mm3. VS: 58 mm a la hora. Orina: NORMAL. Tiempo de Protrombina y fibrinógeno dentro de límites normales.

EVOLUCION:

El paciente presentó fiebre de 39ºC. el cuarto y séptimo días de hospitalización. Presentaba dolor en orofaringe con abundantes secreciones, por lo que era necesario aspirarle con cierta frecuencia. Se encontraba quejumbroso y en malas condiciones generales. Al quinto día los ojos del paciente persistían edematizados; al séptimo día se nota desmejorado; las mucosas nasal y oral sangran fácilmente al extraer secreciones. Principia a tolerar dieta PO, aunque en pequeña cantidad. A partir del octavo día de ingreso, el paciente mejoró de su estado general y su ingesta de alimentos, las soluciones IV fueron omitidas hasta el 12avo. día de hospitalización, en que se indicó dieta libre y forzar líquidos.

TRATAMIENTO:

Desde el ingreso del paciente se inició la administración de Hidrocortisona a dosis de 100 mgs. IV. cada 6 horas, el cual se cambió a Prednisona 10 mgs. cada 6 horas, que fue paulatinamente disminuyéndose en dosis hasta omitirla al 18avo. día de hospitalización. El Departamento de Oftalmología trató al

paciente por el problema de las ulceraciones de la córnea, habiéndose obtenido una curación de las mismas.

En el presente caso se efectuó Gram de la secreción del oído derecho obteniéndose predominio de Polimorfonucleares, escasos bacilos gram negativos.

El cultivo demostró alcalígenes SP., estreptococo alfa hemolítico. Enterobacter S.P. Hemocultivo: Enterobacter S.P.

En el presente caso hay dos posibilidades a considerar como posible factor etiológico: En primer lugar la ingesta de ácido acetil salicílico una semana antes de que se presentara el cuadro y luego la infección presentada en el oído.

CONCLUSIONES

1. *El Síndrome de Stevens Johnson en general, es una entidad poco frecuente.*

2. *Afecta piel y mucosas de ojos, nariz, boca y genitales.*

3. *Se han reportado complicaciones gastrointestinales, pulmonares, cardíacas, renales y del sistema nervioso central.*

4. *Se presenta más frecuentemente en las tres primeras décadas de la vida.*

5. *Más frecuente en el hombre que en la mujer en proporción de 2:1.*

6. *La etiología es atribuida a drogas, infecciones (bacterianas, virales, micóticas) y parasitarias, etc.*

7. *La hipótesis de que este Síndrome sea una manifestación de reacción alérgica o de hipersensibilidad se puede sostener por las lesiones histopatológicas descritas y la repentina y variada naturaleza del Síndrome.*

8. *El uso de esteroides está indicado en los casos graves, notándose con su uso un acortamiento del curso de la enfermedad.*

9. *Debe descartarse en todo paciente con el Síndrome de Stevens Johnson, la posibilidad de infección bacteriana de la enfermedad.*

10. *Las lesiones oculares deben tratarse sin pérdida de tiempo con antibióticos adecuados, ya que las secuelas que se pueden establecer son graves.*

11. *Puede haber recurrencia hasta en un 25o/o de los casos.*

12. *En nuestro medio tiene importancia observar que no existe un control estricto en lo que respecta a la venta de medicamentos, los que se expenden sin prescripción facultativa (automedicándose) con demasiada libertad y frecuencia.*

13. *Hace falta que las autoridades competentes hagan prohibición de la venta libre de drogas como las sulfonamidas de larga duración, que en algunos países están completamente fuera de uso por los peligros que representan.*

14. *La mortalidad en el Síndrome de Stevens Johnson es de 10-12o/o, como promedio.*

15. *La causa de muerte puede ser: Insuficiencia Renal, Hemorragias Gastrointestinales, Insuficiencia Respiratoria por afección del árbol tráqueo-bronquial, Miocarditis, etc.*

BIBLIOGRAFIA

1. *Bianchini, J. R. et al. Drugs as etioloc factors in the Stevens Johnson Syndrome. Am J Med 44:390-404, march 1,968.*

2. *Calcaterra, T. et al. Stevens Johnson Syndrome, oropharingeal manifestations. Arch Otolaring 93 (1): 37-41, january 1,971.*

3. *Callaghan, J. et al. Stevens Johnson Syndrome serial-C medication. Med J. Aust 1:695-6, april 1,972.*

4. *Cameron, A. J. et al. Erytema multiforme, drug and ulcerative colitis. Brit Med J 2(5,523):1,174-8, nov. 1,966.*

5. *Cohlan, S. Erythema multiforme exudativum associated with use of sulfametoxipiridazine. JAMA 173(7):799-800, jun 1,960*

6. *Coursin, D. Stevens Johnson Syndrome, monspecific parasensitivity of reaction?. JAMA 198(2): 113-6, oct. 1,966.*

7. *Cuchiara, R. F. and Dawson, B. Anestesia in Stevens Johnson Syndrome report of a case. Anesthesiology 35(5): 537-9, nov. 1,971.*

8. *Las drogas como factores etiológicos en el Síndrome de Stevens Johnson. Rev Clin Esp 112(1): 99, 15 enero 1,969.*

9. *Galili, S. H. A mild form of Stevens Johnson Syndrome following measles vaccination. Israel Med Sci 3(6): 903-5, nov-dic. 1,967.*

10. *Katz, H. I. et al. Stevens Johnson Syndrome. JAMA 199(7): 504-6, feb. 1,967.*

11. *Krup, M. A., Chatton, Milton J. and Sheldon, Margen. Diagnóstico y tratamiento. Trad. por A. Palacios y A. Soto. 7a. ed. México, El Manual Moderno. 1,972. pp. 49-50.*

12. *Lever, W. F. Histopathology of the skin. 4th ed. Philadelphia, J. B. Lippincott. 1,967. pp 126-7.*

13. *Nava Negrete, A. Stevens Johnson Syndrome: Review of 10 cases. Alergia 19:29-40, aug. 1,971.*

14. *Navarro, G. R. et al. Sobre el Síndrome de Stevens Johnson. Rev Clin Esp 111(2): 205-8, 31 de oct. 1,968.*

15. *Nawalka, P. L. et al. Severe erythema multiforme (Stevens Johnson Syndrome); following telecobalt therapy. Brit J Rad 45(538): 768-9, oct. 1,972.*

16. *Orre, M. Caroll. Bryan Stevens Johnson Syndrome, associated with long acting sulfonamides. JAMA 195(8): 691-3, feb. 1,966.*

17. *Sanders, D. Y. et al. Stevens Johnson Syndrome, associated with infection of micoplasma neumoniae. Amer J Dis Child 121(3): 243-5, march 1,971.*

18. *Shah, S. S. et al. Stevens Johnson Syndrome: A case report. Postgrad Med. 17:134-6, nov. 1,971.*

19. *Shelley, W. B. Herpes simplex virus as a cause of erythema multiforme. JAMA 201(3): 153-6, jul 1,964.*

20. *Stevens Johnson Syndrome from long acting sulphonamides. Brit Med J 2(5,422): 1,410, 5 dic. 1,964.*

21. *Stllman, Thomas. Stevens Johnson Syndrome. Minn Med 3(9): 144, sept. 1,967.*

22. *Stratigos, J. D. et al. Further experiences of toxic epidermial necrolysis incriminating allopurinol, Pyrazolone and derivates. Brit J Derm 86:564-7, jun. 1,972.*

23. *Ström, J. Estodermosis erosiva pluriorificialis Stevens Johnson Syndrome and other febrile mucocutaneous reactions and Bechet Syndrome in Cold-aglutination positive infections. Lancet 1 (7,383): 457-8, feb. 1,965.*

24. *Tratado de Medicina interna de Cecil-Loeb. Ed. por Paul Beeson y Wlasey Mechemot. Versión en español de A. Folch. 12a. ed. México, Editorial Interamericana. 1,967. pp 481-4.*

25. *Wermuth, W. and Kubasik, A. Eruthema multiforme, Addison's disease and Stevens Johnson Syndrome. Brit Med J 3(5,825): 531, Aug. 1,972.*

Vo.Bo. Ruth R. de Amaya.
Bibliotecaria.

BR. V. Manuel Gutiérrez Longo.

Dr. Rolando Vásquez.
Asesor.

Marco Antonio Monroy.
Revisor.

Dr. Julio de León.
Director de Fase III.

Dr. Carlos A. Bernhard.
Secretario.

Vo. Bo.

Dr. César A. Vargas.
Decano.