

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología



**TESIS DOCTORAL**

**Síndrome de Lyell. Estudio histológico y análisis funcional de  
la superficie ocular**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Eduardo Conesa Hernández**

Directores

Santiago López García

Luis Rivas Jara

Carlos Cortés Valdés

**Madrid, 2015**

**Universidad Complutense de Madrid**

**Facultad de Medicina**

---

**Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología**



**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID**

**Síndrome de Lyell. Estudio histológico y  
análisis funcional de la superficie ocular.**

**Tesis Doctoral**

---

**Eduardo Conesa Hernández**

Madrid, 2014



Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Medicina

---

Departamento de Oftalmología y Otorrinolaringología



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE  
MADRID

**Síndrome de Lyell. Estudio histológico y  
análisis funcional de la superficie ocular.**

**Eduardo Conesa Hernández**

**Directores: *Dr Santiago López García,*  
*Dr Luis Rivas Jara, Dr Carlos Cortés Valdés.***

**Tesis Doctoral**

---

**Eduardo Conesa Hernández**

Madrid, 2014



Don Santiago López García, adjunto del servicio de oftalmología del Hospital Central de La Cruz Roja San José y Santa Adela de Madrid,

y

Don Luis Rivas Jara, jefe de la unidad de ojo seco y adjunto del servicio de oftalmología del Hospital Ramón y Cajal de Madrid,

CERTIFICAN

Que la tesis doctoral titulada: “SÍNDROME DE LYELL. ESTUDIO HISTOLÓGICO Y ANÁLISIS FUNCIONAL DE LA SUPERFICIE OCULAR”, realizada por Eduardo Conesa Hernández bajo nuestra dirección, es un estudio que aporta novedades importantes. El trabajo reúne ampliamente los requisitos de calidad y originalidad para optar al grado de Doctor en Medicina.

Para que así conste, firmamos el presente documento en Madrid a fecha de Febrero 2014.



Fdo.: Santiago López García



Fdo.: Luis Rivas Jara

Don Carlos Cortés Valdés, jefe del servicio de oftalmología del Hospital Gregorio Marañón y profesor de la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICA

Que la tesis doctoral presentada por Eduardo Conesa Hernández, con título “SÍNDROME DE LYELL. ESTUDIO HISTOLÓGICO Y ANÁLISIS FUNCIONAL DE LA SUPERFICIE OCULAR”, ha sido realizada bajo la dirección de los Doctores Santiago López García y Luis Rivas Jara, y revisado su contenido, quedo conforme con su presentación en el departamento de oftalmología y otorrinolaringología de la Universidad Complutense de Madrid para ser juzgada.

Para que así conste, firmo el presente certificado en Madrid a fecha de Marzo 2014.



Fdo.: Carlos Cortés Valdés

*Nuestras horas son minutos cuando esperamos saber,  
y siglos cuando sabemos lo que se puede aprender.*

Antonio Machado

**A las personas que más quiero.**



## *Agradecimientos*

---



Deseo expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han colaborado a lo largo de estos años en la realización de esta tesis doctoral.

Al Dr Santiago López García, director de la tesis, por su excelente disposición, asesoramiento e implicación en este trabajo, que empezó hace años cuando yo era residente en el Hospital Central de la Cruz Roja y él era mi tutor. Ha sido para mí un gran compañero, con quien he tenido la suerte de trabajar mucho tiempo.

Al Dr Luis Rivas Jara, director de la tesis, por su generosa dedicación y aportación en la realización de este trabajo.

Al Dr Carlos Cortés Valdés, director de la tesis, por su apoyo y atención, pese a sus innumerables ocupaciones.

A la Dra Isabel García Lozano, adjunta del servicio de oftalmología del Hospital Infanta Sofía, por su amable ayuda en no pocos aspectos de la tesis.

Al Dr Francisco Leyva, jefe de servicio de cirugía plástica y reparadora del Hospital Clínico de Madrid y a la Dra Marta García, adjunta del servicio de cirugía plástica y reparadora del Hospital La Paz, por facilitarme el acceso a sus pacientes.

Al servicio de ginecología y obstetricia del Hospital la Paz por ayudarnos a obtener la membrana amniótica.

A todos los compañeros de los servicios de oftalmología del Hospital Central de la Cruz Roja y del Hospital Infanta Sofía de Madrid.

A los pacientes que decidieron participar generosamente en este estudio, a pesar de las molestias que ello les suponía.

Y por supuesto, quiero dar el agradecimiento más afectuoso a mi familia: Silvia, Adrián y Sabrina, mis padres, y Ángel y Carlos. ¡Gracias por todo!



### **Publicaciones derivadas de la presente tesis doctoral:**

1. López-García JS, Rivas Jara L, García-Lozano CI, Conesa E, de Juan IE, Murube del Castillo J. Ocular features and histopathologic changes during follow-up of toxic epidermal necrolysis. *Ophthalmology*. 2011;118(2):265–271
2. López-García JS, Rivas Jara L, García-Lozano CI, Conesa E, de Juan IE, Murube del Castillo J. Amniotic membrane transplantation in the acute phase of patients with toxic epidermal necrolysis: histopathological changes and ocular surface features after one year follow-up. 2011 Feb;118(2):265-71/j.ophta.2010.06.035. Epub 2010 Sep 29.



## **Siglas y acrónimos**

ADEN: Accute Disseminated Epidermal Necrosis

AINE: antiinflamatorio no esteroideo

FDA: Food Drug and Administration

HLA: Antígeno Leucocitario Humano

Ig: inmunoglobulinas

IFN: interferon

IL: interleucina

MHC: Complejo Mayor de Histocompatibilidad

mRNA: ácido ribonucleico mensajero

NET: Necrosis Epidérmica Tóxica

N:C relación núcleo-celular

Ng: nanogramo

NK: células Natural Killer

OSDI: Ocular Surface Disease Index

SCAR: Severe Cutaneous Adverse Reaction

SCORTEN: severity of illness score for Toxic Epidermal Necrolysis

TMA: trasplante de membrana amniótica

TNF: Factor de Necrosis tumoral

VEB: virus Ebstein-Barr

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VSG: velocidad de sedimentación globular



## *Índice*

---



<b>Agradecimientos</b>	9
<b>Publicaciones derivadas de la tesis</b>	13
<b>Siglas y acrónimos</b>	15
<b>Índice</b>	17
<b>Resumen</b>	25
<b>1. Introducción</b>	33
1.1 Estado actual del tema	35
1.2 Reacciones farmacológicas adversas	37
1.2.1 Mecanismos inmunológicos	38
1.3 Superficie Ocular	42
1.3.1 Conjuntiva	42
1.3.2 Córnea	43
1.3.2.1 Epitelio corneal	43
1.3.2.2 Membrana de Bowman	45
1.3.2.3 Estroma	45
1.3.2.4 Membrana de Descemet	46
1.3.2.5 Endotelio corneal	46
1.3.3 Limbo esclerocorneal	46
1.3.4 Película lagrimal	48
1.3.5 Párpados	49
1.3.6 Aparato lagrimal	50
1.3.7 Cicatrización y retracción conjuntival	51
1.3.8 Hiposecreción lagrimal	53
1.4 Enfermedades mucocutáneas ampollares.	55
1.4.1 Generalidades	55
1.4.2 Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de Lyell	56
1.4.3 Eritema multiforme. Características generales	62
1.4.3.1 Epidemiología	62

1.4.3.2 Etiopatogenia	62
1.4.3.3 Clasificación	63
1.4.3.4 Clínica	63
1.4.3.4.1 Forma menor	63
1.4.3.4.2 Forma mayor	64
1.4.3.5 Anatomía Patológica	65
1.4.3.6 Diagnóstico	65
1.4.3.7 Tratamiento	66
1.4.4 Síndrome de Stevens-Johnson	66
1.5 Síndrome de Lyell o Necrolisis Epidérmica Tóxica	67
1.5.1 Etiología	67
1.5.2 Fármacos relacionados	67
1.5.3 Epidemiología	69
1.5.4 Etiopatogenia	69
1.5.4.1 Asociaciones genéticas	70
1.5.4.2 Fisiopatología	71
1.5.4.2.1 Fas/FasL	72
1.5.4.2.2 Granulinsina/perforinas/granzimas	74
1.5.4.2.3 Desregulación de citoquinas	75
1.5.4.2.4 Especies reactivas de oxígeno	76
1.5.4.2.5 Nueva línea de investigación	77
1.5.5 Clínica	77
1.5.5.1 Clínica Sistémica	77
1.5.5.2 Clínica ocular	80
1.5.5.2.1 Afectación ocular aguda	81
1.5.5.2.2 Afectación ocular crónica	82
1.5.6 Diagnóstico	84
1.5.7 Anatomía patológica	85
1.5.8 Pronóstico	86
1.5.8.1 Mortalidad	86
1.5.8.2 Secuelas	88
1.5.8.3 Recurrencias	88
1.5.9 Tratamiento	88

1.5.9.1 Tratamiento sistémico	89
1.5.9.1.1 Retirada del fármaco responsable	90
1.5.9.1.2 Tratamiento sintomático	90
1.5.9.1.3 Tratamiento modificador de la enfermedad	93
1.5.9.1.4 Tratamiento para acelerar la curación de la piel	96
1.5.9.1.5 Tratamiento de secuelas	96
1.5.9.1.6 Medidas para prevenir recurrencias	96
1.5.9.2 Tratamiento oftalmológico	96
1.5.9.2.1 Tratamiento médico	97
1.5.9.2.2 Tratamiento quirúrgico: t. de membrana amniótica	97
1.5.9.2.3 Tratamiento quirúrgico: trasplante limbal	99
1.5.9.2.4 Tratamiento quirúrgico: trasplante corneal	100
<b>2. Hipótesis y objetivos</b>	<b>101</b>
<b>3. Pacientes, material y método</b>	<b>105</b>
3.1 Diseño del estudio	107
3.2 Pacientes	110
3.2.1 Pacientes del grupo con tratamiento convencional	111
3.2.2 Pacientes del grupo con tratamiento quirúrgico	112
3.3 Material y método	113
3.3.1 Pruebas clínicas y de laboratorio	113
3.3.1.1 Prueba de Schirmer	113
3.3.1.2 Tiempo de ruptura de la película lagrimal	114
3.3.1.3 Tinción con rosa de Bengala	114
3.3.1.4 Cuantificación del menisco lagrimal	115
3.3.1.5 Borramiento de los pliegues lacunares	115
3.3.1.6 Osmolaridad de la lágrima	116
3.3.1.7 Cristalización lagrimal	117
3.3.2 Pruebas histopatológicas	118
3.3.2.1 Citología de impresión	118
3.3.2.2 Biopsia conjuntival	123

3.3.3 Tratamiento quirúrgico	126
3.3.4 Análisis estadístico	127
<b>4. Resultados</b>	<b>129</b>
4.1 Grupo de pacientes con tratamiento convencional	131
4.1.1 Fármacos responsables	131
4.1.2 Cuadro clínico	131
4.1.3 Afectación ocular	133
4.1.4 Exploración ocular	134
4.1.4.1 Agudeza visual	135
4.1.4.2 Sensación de cuerpo extraño	135
4.1.4.3 Inestabilidad lagrimal	135
4.1.4.4 Neovascularización corneal periférica	136
4.1.4.5 Defectos epiteliales corneales	136
4.1.4.6 Simbléfaron/Anquilobléfaron	138
4.1.4.7 Triquiasis/distiquiasis	138
4.1.4.8 Malposición del borde palpebral	138
4.1.4.9 Queratinización del borde palpebral	139
4.1.4.10 Secuelas oculares a los 12 meses	139
4.1.5 Retracción conjuntival	140
4.1.6 Pruebas de laboratorio	142
4.1.6.1 Test de Schirmer	142
4.1.6.2 Tiempo de ruptura de la película lagrimal	143
4.1.6.3 Rosa de Bengala	144
4.1.6.4 Osmolaridad	144
4.1.6.5 Cristalización de la lágrima	145
4.1.7 Citología de impresión	145
4.1.7.1 Conjuntiva	145
4.1.7.1.1 Células caliciformes	145
4.1.7.1.2 Células epiteliales no secretoras	146
4.1.7.2 Córnea	147
4.1.8 Biopsia conjuntival	148
4.2 Grupo de pacientes con tratamiento quirúrgico	150

4.2.1	Fármacos responsables	150
4.2.2	Cuadro clínico	150
4.2.3	Afectación ocular en la fase aguda	151
4.2.4	Afectación ocular en la fase crónica	153
4.2.4.1	Agudeza visual	153
4.2.4.2	Sensación de cuerpo extraño	153
4.2.4.3	Inestabilidad lagrimal	153
4.2.4.4	Neovascularización corneal periférica	153
4.2.4.5	Defectos epiteliales corneales	154
4.2.4.6	Simbléfaron/anquilobléfaron	155
4.2.4.7	Triquiasis/Distiquiasis	155
4.2.4.8	Malposición del borde palpebral	155
4.2.4.9	Queratinización del borde palpebral	155
4.2.5	Retracción conjuntival	156
4.2.6	Pruebas de laboratorio	157
4.2.6.1	Test de Schirmer	157
4.2.6.2	Tiempo de ruptura de la película lagrimal	158
4.2.6.3	Prueba de rosa de Bengala	158
4.2.6.4	Osmolaridad	158
4.2.6.5	Cristalización de la lágrima	159
4.2.7	Citología de impresión	160
4.2.7.1	Conjuntiva	160
4.2.7.1.1	Células caliciformes	160
4.2.7.1.2	Células epiteliales no secretoras	161
4.2.7.2	Córnea	161
<b>5.</b>	<b>Discusión</b>	<b>165</b>
5.1	Fármacos responsables	169
5.2	Cuadro clínico	170
5.3	Tratamiento sistémico	170
5.4	Afectación ocular en la fase aguda	172
5.5	Tratamiento convencional	173
5.5.1	Afectación ocular en la fase crónica	174

5.5.2 Retracción conjuntival	177
5.5.3 Ojo seco	178
5.5.4 Estudio citológico	179
5.6 Tratamiento quirúrgico	182
5.6.1 Afectación ocular en la fase crónica	185
5.6.2 Retracción conjuntival	189
5.6.3 Ojo seco	190
5.6.4 Estudio citológico	191
5.7 Consideraciones finales	192
<b>6. Conclusiones</b>	195
<b>7. Figuras</b>	199
<b>8. Bibliografía</b>	237

## *Resumen*

---



## Resumen

### **Objetivo:**

El objetivo de este trabajo fue evaluar los cambios histopatológicos de la superficie ocular en pacientes con síndrome de Lyell o necrolisis epidérmica tóxica (NET) y analizar las secuelas oculares que se producen dependiendo de la gravedad de la afectación inicial y del tratamiento de la fase aguda: convencional (mediante colirios antibióticos, antiinflamatorios y lágrimas artificiales sin conservante) o trasplante de membrana amniótica (TMA).

### **Diseño:**

Se realizó un estudio prospectivo con 14 pacientes con NET de causa farmacológica, de los cuales 11 pacientes (22 ojos) recibieron terapia convencional y a 3 pacientes (5 ojos) se les practicó un TMA durante la fase aguda de la enfermedad. Se utilizó un grupo control compuesto por 33 sujetos sanos.

### **Método:**

En el estudio sólo se incluyeron pacientes con NET con afectación ocular durante la fase aguda. Se realizó un examen ocular completo a los pacientes que recibieron tratamiento convencional en los meses 1, 6 y 12 después de la fase aguda, y en el grupo que recibió tratamiento quirúrgico mediante TMA, el estudio se realizó previamente a la cirugía, y 3, 6, 9 y 12 meses después de ésta. La producción y estabilidad de la película lagrimal se analizó mediante las pruebas de BUT, Schirmer con anestesia, rosa de Bengala, y tinción con fluoresceína. La retracción conjuntival se determinó midiendo el borramiento de los pliegues lacunares. La metaplasia escamosa del epitelio de conjuntiva y córnea se estudió con citología de impresión.

## **Resultados:**

El grado de afectación ocular fue independiente de la gravedad de la NET, su porcentaje de piel lesionada o el agente causal. Tras un año de seguimiento, las alteraciones oculares, los hallazgos biomicroscópicos y la metaplasia escamosa se relacionaron con la afectación ocular de la fase aguda. La citología conjuntival reveló una disminución significativa de células caliciformes. El 67% de los ojos con afectación ocular grave tratados con terapia convencional presentó simbléfaron, malposición del borde libre del párpado, queratinización, triquiasis y defectos epiteliales coneales, mientras que en el grupo tratado con TMA, solamente el 40% de los ojos desarrolló simbléfaron y neovascularización corneal periférica, y un 20% defectos epiteliales corneales, malposición del borde palpebral y triquiasis. En el grupo con terapia convencional, el 83% de los ojos requirió cirugía reparadora, frente al 20% en el grupo con TMA. El TMA mejoró significativamente la metaplasia escamosa de las células epiteliales no secretoras de córnea y conjuntiva, y la densidad de células caliciformes. Ningún paciente murió durante el estudio y tampoco se produjo ninguna recidiva de la NET.

## **Conclusión:**

El grado de afectación ocular en la fase aguda fue independiente de la gravedad de la NET o su etiología. Las secuelas oculares dependieron de la gravedad de las lesiones oculares de la fase aguda. La valoración oftalmológica precoz y continuada de estos pacientes es necesaria porque las secuelas oculares son la complicación más frecuente de la NET. La citología de impresión y la medición de la retracción conjuntival son herramientas útiles para valorar los cambios patológicos de la superficie ocular. El TMA realizado en la fase aguda de la NET reduce la inflamación

y la cicatrización de la superficie ocular, mejora el grado de ojo seco y la metaplasia escamosa, y reduce el número de secuelas a largo plazo. Aunque son necesarios más estudios prospectivos, el TMA es un tratamiento óptimo para pacientes con afectación ocular grave y moderada por NET.

## Summary

### **Objective:**

The objective of this work is to evaluate the histopathologic changes of the ocular surface in patients with Lyell syndrome or toxic epidermal necrolysis (TEN) and to analyse the ocular sequelae in their follow-up depending on the acute stage treatment: conventional treatment (with topical antibiotics, anti-inflammatory and artificial tears preservative-free eye drops) or amniotic membrane transplantation (AMT).

### **Design:**

A prospective study of 14 patients with TEN developed after drug treatment was performed, 11 patients (22 eyes) with conventional treatment and 3 patients (5 eyes) with AMT performed in the acute stage; and 33 normal subjects were used as the control group.

### **Methods:**

Toxic epidermal necrolysis diagnosis was based on data obtained from medical records. Only patients with ocular involvement in the acute stage were included. Patients and controls underwent a complete ophthalmic assessment, performed at the

beginning of the study (~1 month after TEN) and 6 and 12 months later in the conventional group; and before the intervention and 3, 6, 9, and 12 months postoperatively in the AMT group. Tear film production and stability were evaluated by break-up time, Schirmer's test with anesthesia, rose bengal, and fluorescein staining pattern. Conjunctival retraction was determined by studying the vanishing point in eye abduction of the lacunar folds. Corneal and conjunctival epithelial squamous metaplasia was studied by impression cytology.

## **Results:**

Ocular involvement was not related to TEN severity, area of skin involvement, or drug etiology. After one-year follow-up, ocular manifestations, slit-lamp findings, and epithelial cell squamous metaplasia were related to ocular involvement severity in the acute phase. Conjunctival cytology showed a marked decrease in goblet cell density. We found that 67% of eyes with severe ocular involvement in the acute phase treated with conventional therapy had symblepharon, malposition of the lid margin, keratinization, trichiasis and corneal epithelial defects, while 40% of eyes of the AMT group showed mild symblepharon and peripheral corneal neovascularization; and corneal epithelial defects, lid margin malposition, and trichiasis were found in 20% of the eyes. Whereas 83% of the eyes of the conventional group required restorative eye surgery, only 20% of eyes of the AMT group required surgical treatment. AMT improved significantly the squamous metaplasia in corneal and conjunctival nonsecretory epithelial cells, and the goblet cells density. No patients died, and there were no recurrences of TEN during the study.

## **Conclusions:**

Ocular involvement in the acute stage was not related to TEN severity or etiology. Ocular sequelae were related to ocular involvement severity in the acute phase. Early ophthalmic assessment and frequent follow-up are helpful because ocular involvement represents the first long-term complication in patients with TEN. Impression cytology and measurement of conjunctival retraction can be useful tools in the assessment of dynamic ocular changes in patients with TEN. AMT performed in TEN acute stage reduced inflammation and ocular surface scarring, improved dry eye and squamous metaplasia and decreased ocular sequelae in the chronic stage. Although further and prospective studies are needed, AMT may be the optimal treatment for acute TEN with severe or moderate ocular involvement.



## *1. Introducción*

---



### *1.1 Estado actual del tema*

---

El síndrome de Lyell o necrolisis epidérmica tóxica (NET) es una enfermedad cutánea grave e infrecuente, con una elevada mortalidad, cuya causa más frecuente son las reacciones idiosincráticas tras la administración de medicamentos. Aunque la etiopatogenia responsable del cuadro sigue sin conocerse completamente, el sustrato patológico es una necrosis de los queratinocitos que afecta a la totalidad de la epidermis. Clínicamente, se caracteriza por la aparición de ampollas y lesiones exfoliativas en piel y mucosas, de rápida evolución y extensa afectación corporal. Las lesiones mucosas pueden originar hemorragias gastrointestinales, insuficiencia respiratoria, pérdida de visión, complicaciones genitourinarias y sepsis.

El síndrome de Lyell comparte aspectos etiológicos, patogénicos, histológicos y terapéuticos con el síndrome de Stevens-Johnson y, actualmente, es considerado una enfermedad diferente del eritema multiforme. No existen criterios universalmente aceptados para diferenciar el síndrome de Lyell y el síndrome de Stevens-Johnson, aunque sigue siendo ampliamente aceptada la clasificación propuesta por expertos internacionales en el año 1993 [1]. Esta clasificación considera estos dos síndromes como espectros diferentes de una misma entidad, diferenciándose entre sí por el porcentaje de piel lesionada. El cuadro se diagnostica como síndrome de Stevens-Johnson si la piel dañada es inferior al 10% de la superficie corporal, mientras que si supera el 30% lo hace como síndrome de Lyell. Si se afecta entre un 10 y un 30% de la superficie corporal se considera como síndrome de solapamiento Stevens-Johnson/Lyell.

Los pacientes con síndrome de Lyell requieren ingreso urgente y tratamiento especializado en unidades de quemados debido a que su tasa de mortalidad es superior

al 35% [2, 3]. Por esta razón, durante la fase aguda del proceso, es preciso prestar una atención preferente al tratamiento vital de los enfermos aunque sin descuidar la atención oftalmológica, ya que en esta fase es frecuente la inflamación de la superficie ocular que requiere un tratamiento activo para disminuir, en la medida de lo posible, la aparición de secuelas en la fase crónica. Las secuelas oculares son las complicaciones tardías más frecuentes y producen un marcado deterioro de la calidad de vida de los pacientes al poder cursar con sensación de cuerpo extraño persistente, disminución de visión y ceguera.

El tratamiento sistémico, durante la fase aguda, tiene por objetivo interrumpir el proceso inflamatorio de fondo. Actualmente no existen protocolos estandarizados al no haber demostrado ningún medicamento un beneficio superior al resto. Un mayor conocimiento de la etiopatogenia del síndrome de Lyell permitirá orientar más eficazmente el tratamiento para disminuir la inflamación en la fase aguda y prevenir o atenuar las secuelas crónicas de estos pacientes. Más allá de la medicación de soporte vital, la experiencia con otras terapias más específicas como corticoides o inmunoglobulinas arroja datos controvertidos y no siempre son utilizadas con éxito.

Algo similar sucede con el tratamiento oftalmológico ya que tampoco existen datos contrastados acerca de los efectos a largo plazo de las diferentes medidas terapéuticas. Consecuencia de ello es la amplia variedad de tratamientos publicados en la literatura científica, sin que ninguno haya demostrado ser eficaz previniendo o reduciendo la aparición de secuelas a largo plazo [4].

Recientemente se han publicado casos de ojos tratados con éxito mediante trasplante de membrana amniótica [5, 6]. Aunque son datos prometedores, se requiere mayor experiencia con esta técnica debido al escaso número de pacientes tratados hasta la fecha.

## *1.2 Reacciones farmacológicas adversas*

---

El Real Decreto 1344/2007, que regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano, define las reacciones farmacológicas adversas como cualquier respuesta nociva y no intencionada a un medicamento que tenga lugar con dosis habituales en el ser humano para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas.

Las reacciones farmacológicas adversas son un grupo heterogéneo de patologías de difícil diagnóstico, aunque muy comunes en la práctica clínica al suponer el 10% de los ingresos hospitalarios. La piel y las mucosas, al estar implicadas en la farmacodinamia de múltiples medicamentos, se lesionan en más del 25% de los casos. La mayor parte son cuadros leves y transitorios como erupciones exantemáticas, urticaria o prurito, por lo que muchos quedan sin diagnosticar. Sin embargo, alrededor del 2% de las reacciones se consideran peligrosas por asociarse a una elevada morbimortalidad en los pacientes como las reacciones anafilácticas, las vasculitis o la enfermedad del suero, destacando por su especial gravedad el síndrome de Stevens-Johnson y el síndrome de Lyell [7].

Las reacciones farmacológicas adversas pueden clasificarse en predecibles o no inmunológicas, e impredecibles o inmunológicas [8]. Las primeras suponen el 80% de los casos y son dosis dependiente, relacionándose con la acción farmacológica del medicamento. Los efectos secundarios conocidos, sobredosificación, interacciones farmacológicas, toxicidad retardada, acumulación y teratogenicidad se incluirían dentro de este grupo. Las reacciones inmunológicas, o no predecibles, causan alteraciones independientemente del mecanismo de actuación del principio activo sin

relación con la dosificación. Aparecen en personas genéticamente susceptibles y comprenden reacciones de idiosincrasia (respuesta no característica, fundamentalmente debida a alteraciones enzimáticas), intolerancia y alergia o hipersensibilidad (respuesta anormal frente a un medicamento producida por un mecanismo inmunológico).

### 1.2.1 Mecanismos inmunológicos de las reacciones farmacológicas adversas

Aunque es común que los fármacos desencadenen algún tipo de respuesta inmune en los pacientes, es muy infrecuente que ésta produzca clínica de hipersensibilidad. Cuando ocurre, puede ser tras una exposición mínima al medicamento y puede aparecer tras minutos o días. Con mucha frecuencia, el daño se produce en piel y mucosas, situación denominada toxicodermia, y rara vez cursa con alteraciones agudas en órganos internos que comprometan la vida del paciente o dejen secuelas graves como en el caso del síndrome de Lyell [4]. Aunque el hígado es el principal órgano donde se producen la mayoría de las reacciones bioquímicas del metabolismo farmacológico, la piel también ejerce un importante papel en el caso de numerosos medicamentos. Varios autores creen necesarios ensayos *in vitro* que analicen el metabolismo cutáneo y la participación de los linfocitos T y de otras células para comprender el mecanismo de las alergias medicamentosas [9, 10].

Los fármacos son elementos químicos de bajo peso molecular capaces de unirse a los receptores de las células T activando, de esta manera, un proceso inmunitario específico que depende de diversos factores y que conduce a un estado de tolerancia en la mayoría de casos. Excepcionalmente, esta respuesta va a inducir células T citotóxicas específicas al fármaco en cuestión y responsables de una reacción inflamatoria en determinados tejidos. La sensibilización de los individuos predispuestos ocurre en los órganos linfoides de los que emigran las células T

específicas a través de los vasos linfáticos eferentes y del conducto torácico a la sangre y de ahí a la piel, a las mucosas y demás tejidos, recirculando posteriormente por los sistemas linfático y sanguíneo. Los fármacos, tanto sus fracciones libres en sangre como las unidas a proteínas, difunden a los tejidos, especialmente a la piel, donde son capturados por células locales (principalmente queratinocitos) y se asocian a moléculas del Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC) tipo I en la superficie celular. De esta manera, las células pueden presentar estas moléculas a las células T CD8 específicas. Tanto los macrófagos como las células dendríticas expresan moléculas MHC tipo 1 y tipo 2 activando así células T CD4 y CD8. En función del tipo de célula T activada en la fase de sensibilización se activarán diferentes citoquinas que pondrán en marcha distintas vías de citotoxicidad como la ruta Fas/Fas-L o la ruta de perforinas/granzimas B/granulisina [11].

Las reacciones alérgicas por hipersensibilidad se producen tras la exposición previa al fármaco o a una molécula químicamente relacionada con él y que genera posteriormente una interacción cruzada. En ellas, el organismo responde de manera exagerada a un elemento que reconoce como extraño. Son impredecibles, presentándose en individuos predispuestos. La hipersensibilidad farmacológica es un problema clínico serio ya que afecta al 7% de la población general [12].

Se distinguen varios tipos de reacción de hipersensibilidad según la clasificación clásica propuesta por Gell y Coombs en 1963 [13].

Entre las reacciones de hipersensibilidad tipo I, mediadas por IgE, podemos citar la urticaria y las reacciones anafilácticas. El ejemplo clásico de este grupo es la alergia a penicilinas, presente hasta en el 2% de los pacientes que reciben este antibiótico.

## 1. Introducción

Las reacciones de hipersensibilidad tipo II están mediadas por anticuerpos que inducen destrucción celular por vía del complemento. Son ejemplos de este grupo la púrpura y la anemia hemolítica causada por penicilinas o sulfamidas.

Las reacciones de hipersensibilidad tipo III están mediadas por inmunocomplejos que activan la cascada del complemento y que a través de mastocitos y basófilos causan urticaria o anafilaxia. Se producen por este mecanismo la enfermedad del suero, la vasculitis alérgica necrosante y la enfermedad de Arthus.

Las reacciones de hipersensibilidad tipo IV están implicadas en numerosos procesos toxicodérmicos y, a diferencia de los otros tipos de hipersensibilidad, no están mediadas por anticuerpos, sino por células inmunitarias. En este grupo se incluyen patologías como la dermatitis de contacto, la fotosensibilidad, el eritema multiforme, el síndrome de Stevens-Johnson y el síndrome de Lyell. La hipersensibilidad tipo IV es frecuentemente llamada tardía porque la reacción tarda entre 2 y 3 días en producirse. Es iniciada por linfocitos T CD4 y CD8 específicamente sensibilizados por las propiedades antigénicas del fármaco o sus metabolitos.

El mayor conocimiento de estos procesos ha hecho que la clasificación de Gell y Coombs no se ajuste plenamente al amplio abanico clínico de las hipersensibilidades farmacológicas [13]. Por ello, se han propuesto nuevas subclasificaciones como la de Pichler, en 2003, que tiene en cuenta la naturaleza de las células implicadas. Este autor divide las reacciones tipo IV en tipo IVa (activación predominante de monocitos), tipo IVb (eosinófilos), tipo IVc (linfocitos T CD4 y CD8) y tipo IVd (neutrófilos) [13, 14].

La causalidad de un fármaco en una reacción adversa es multifactorial. Actualmente no se conocen bien los factores que predisponen a la aparición de estas reacciones medicamentosas, si bien la carga genética individual ha sido la más estudiada. Las diferentes expresiones genéticas influyen en procesos de

biotransformación, tolerancia, inmunogenicidad, respuestas humorales y celulares a metabolitos, etc., pudiendo favorecer la aparición de hipersensibilidad a medicamentos. Existe una asociación evidenciada con los Antígenos Humanos Leucocitarios (HLA) y el MHC tipo I, lo que sugiere que las células T CD8 son la variedad predominante de célula T de este tipo de reacción [15, 16]. Sin embargo, los factores genéticos solamente han sido demostrados en algunas razas y en el caso de fármacos muy concretos, por lo que se investigan otros elementos que predispongan la aparición de estas alergias farmacológicas como factores medioambientales o infecciones por virus de Epstein-Barr (VEB), virus de la inmunodeficiencia adquirida (VIH) o herpes virus 6 (VHH-6) [17].

### *1.3 Superficie Ocular*

---

La superficie ocular agrupa al conjunto de estructuras oculares y anejos que se encuentran en contacto con el medio exterior e incluye córnea, conjuntiva, película lagrimal, párpados y aparato lagrimal (Figura 1). Todas estas estructuras se encuentran relacionadas anatómica y funcionalmente, existiendo una interdependencia entre ellas cuya correcta integración es fundamental para mantener la integridad de la superficie ocular [18].

Los protocolos oftalmológicos para establecer el diagnóstico y seguimiento de la evolución clínica de las diferentes toxicodermias incluyen pruebas destinadas a identificar el estado funcional de la glándula lagrimal, la estructura de la película lagrimal y el estado morfofuncional de la superficie ocular [19, 20].

La conjuntiva es una de las mucosas que con mayor frecuencia resulta dañada durante la fase aguda del síndrome de Lyell, pudiéndose generar secuelas graves que afecten a los pacientes de forma crónica.

#### **1.3.1 Conjuntiva**

La conjuntiva es una capa mucosa transparente que recubre parte de la superficie externa del globo ocular y la superficie interna de los párpados. Histológicamente, se compone de un epitelio estratificado no queratinizado y de un estroma.

La estructura del epitelio varía entre 3 y 7 capas de células epiteliales según la localización (Figura 2). La superficie de las células localizadas en la capa más externa presenta abundantes microvellosidades y micropliegues, así como un glicocáliz, que

aumentan la superficie conjuntival y favorecen la fijación y estabilidad de la película lagrimal [21]. Las células epiteliales basales se fijan a través de hemidesmosomas a la membrana basal [22]. Las células caliciformes son glándulas apocrinas secretoras de mucina que se distribuyen entre las células epiteliales por toda la conjuntiva. Ambos tipos celulares parecen derivar de un progenitor común [23].

El estroma consta de dos capas: una capa linfoide superficial y una fibrosa más profunda por la que discurren los vasos y nervios conjuntivales. Es un tejido altamente vascularizado, con presencia de fibroblastos, linfocitos, mastocitos, células plasmáticas y neutrófilos [24].

En la conjuntiva encontramos dos tipos de glándulas lagrimales accesorias, las de Krause y las de Wolfring, con estructuras similares a la glándula lagrimal principal.

La conjuntiva presenta tres funciones principales: estabilidad de la película lagrimal, defensa de la superficie ocular y vascularización del limbo.

### **1.3.2 Córnea**

La córnea es una estructura altamente diferenciada para permitir la refracción y transmisión de la luz. La ausencia de vascularización así como la ausencia de fibras de mielina en las terminaciones nerviosas provenientes de la rama oftálmica del trigémino favorecen su transparencia. La córnea está formada por cinco capas: epitelio, membrana de Bowman, estroma, membrana de Descemet y endotelio.

#### **1.3.2.1 Epitelio corneal**

Es un epitelio estratificado no queratinizado que presenta entre 5 y 7 capas celulares entre las que distinguimos: células basales, alares y superficiales (Figura 2).

Las células basales se disponen en una sola capa de células cilíndricas sobre la membrana basal a la que se unen a través de hemidesmosomas. Estos se fijan a las

fibras de anclaje de la membrana basal compuesta por colágeno tipo VII y que, a su vez, penetran en la estructura del estroma donde se unen a placas compuestas por colágeno tipo IV y VII [25]. Son células mitóticamente activas, cuyos núcleos se disponen en perpendicular a la superficie (Figura 3).

Las células hijas se desplazan hacia la superficie transformándose en células alares. Presentan abundantes filamentos de actina, que desempeña un papel muy importante en la migración celular [26]; se disponen en unas tres a cinco capas de células que se van haciendo más planas cuanto más superficial es su localización y cuyos núcleos se disponen en paralelo a la superficie.

Las células de la capa más superficial presentan un aspecto plano y hexagonal, con numerosas microproyecciones y un glicocáliz que intensifica la adherencia con la película lagrimal.

Las células epiteliales son ricas en tonofilamentos responsables del mantenimiento de la forma celular. Por otro lado, estas células están interdigitadas y fuertemente adheridas entre sí, ya sea a través de moléculas adherentes, como la cadherina e integrina, o por microestructuras como desmosomas, uniones estrechas (tight junctions) y uniones comunicantes (gap junctions) que tienen también un papel de comunicación y formación de barreras. Estas uniones proporcionan estabilidad al epitelio, resistencia a las agresiones mecánicas y un efecto barrera [27].

La membrana basal es producida por las células basales y está constituida por colágeno tipo IV y glicoproteínas como laminina y fibronectina. Su espesor varía con la edad. Se distinguen dos capas: la lámina lúcida más superficial y la lámina densa más profunda. Su principal función es la unión del epitelio a la membrana de Bowman [28].

Las células epiteliales se renuevan continuamente. Al contrario de lo que ocurre con las células madre conjuntivales que, aunque localizadas principalmente a nivel de fórnix [29], se encuentran distribuidas por toda la conjuntiva [30], las células madre del epitelio corneal están localizadas en el limbo esclerocorneal [31].

### **1.3.2.2 Membrana de Bowman**

Es una delgada lámina acelular situada bajo el epitelio que en su parte posterior acaba confundándose con el estroma. Está compuesta de laminina, fibronectina y colágeno tipo IV y VII [32]. Su principal función es de barrera y anclaje del epitelio al estroma.

### **1.3.2.3 Estroma**

Constituye el 90% del espesor corneal. Consta de fibras de colágeno, sustancia fundamental, células y esencialmente agua, que representa el 80% del peso de la córnea.

Las fibras de colágeno suponen el 80% del peso en seco de la córnea, la sustancia fundamental el 15% y los elementos celulares el otro 5% [22]. Las fibras de colágeno, principalmente tipo I y V, se ordenan en unas 200-250 láminas paralelas a la superficie, teniendo todas las fibras igual dirección dentro de la misma lámina y siendo oblicua la orientación entre láminas. Las fibras de colágeno presentan un diámetro muy estrecho (30-38 nanómetros) que, junto a la disposición de las láminas, facilita la transparencia corneal [33].

La sustancia fundamental contiene proteoglicanos, con capacidad de captar iones y agua, y desempeña un importante papel en mantener la disposición regular de las fibras de colágeno.

Dentro de los elementos celulares, los queratocitos son las células predominantes en el estroma. Estos se acomodan entre las láminas de colágeno y mantienen la estructura al sintetizar tanto el colágeno como los proteoglicanos. Su densidad es mayor en áreas adyacentes a la membrana de Bowman y la Descemet [34]. En caso de agresiones, los queratocitos se transforman en células muy activas que migran a la zona herida y contribuyen en la formación de la cicatriz.

### **1.3.2.4 Membrana de Descemet**

Es una lámina basal producida por las células endoteliales cuyo grosor aumenta con la edad. Está compuesta fundamentalmente por fibronectina y colágeno tipo IV y VII [35]. Se desprende del estroma con cierta facilidad, regenerándose tras la lesión.

### **1.3.2.5 Endotelio corneal**

Constituido por una monocapa de células cuboideas que, al contrario que las células epiteliales, no tienen capacidad de regeneración. Su densidad disminuye con la edad [36]. No existen uniones estrechas con la membrana de Descemet, aunque existe una complicada interdigitación entre las paredes celulares y múltiples complejos de unión entre ellas.

Las células endoteliales regulan el paso de agua y otras sustancias desde el humor acuoso al estroma. Por un lado, ejercen un efecto barrera y, por otro, eliminan el exceso de agua del estroma, contribuyendo a la transparencia corneal.

### **1.3.3 Limbo esclerocorneal**

Es la zona de transición entre la conjuntiva, la esclera y la córnea. A nivel limbal, el estroma corneal pierde su transparencia y el epitelio presenta el máximo

grosor de la superficie ocular con hasta 12 capas celulares. Este epitelio se proyecta entre las papilas subepiteliales apareciendo como líneas blanquecinas orientadas de forma radial que se denominan empalizadas de Vogt (Figura 4).

El limbo tiene una gran importancia en la regeneración del epitelio de la córnea, ya que a este nivel se encuentran las células madre del epitelio corneal. Estas células derivan del neuroectodermo y se ha demostrado que algunas de ellas exhiben in vitro ciertas propiedades neuronales [37]. Las células madre se dividen por mitosis en otras células con gran capacidad mitótica denominadas células amplificadoras transientes. Estas continúan dividiéndose hasta diferenciarse en células alares y superficiales, migrando de forma centrípeta y hacia la superficie desde el epitelio limbal, en lo que se ha denominado hipótesis XYZ [38]. Según esta teoría, la masa epitelial descamada que se vierte a la lágrima sería compensada por un continuo movimiento centrípeto desde la periferia de la córnea hacia el eje visual, como se ha demostrado en modelos matemáticos [39]. Clásicamente, se han localizado estas células madre en las empalizadas de Vogt, protegidas por pigmento [40]. Cuando una célula madre se divide, una de ellas mantiene su condición de célula madre y la otra, después de algunas mitosis, inicia la diferenciación [41]. Esta forma de división permite la renovación celular así como la autoperpetuación de la célula madre [42]. Las células madre, independientemente de su localización, presentan una serie de características como una vida larga, un potencial ilimitado para dividirse, un ciclo lento de división, poca o nula diferenciación y estar ubicadas en sitios protegidos [43]. Estas células son influenciadas por distintos factores séricos, como el ácido retinoico, que estimulan su división [44, 45]. De la misma forma, algunas proteínas pertenecientes a la familia del factor de crecimiento transformante TGF beta participan en la regulación celular, la proliferación y la diferenciación del epitelio corneal [46].

Al contrario de lo que ocurre con las células madre hematopoyéticas, en las que existen marcadores específicos para su identificación, las células madre del limbo esclerocorneal sólo son demostradas por evidencias indirectas [47, 48]. En condiciones normales, las células transientes más primitivas pueden mantener y regenerar el epitelio corneal. En estudios con timidina tritiada se ha visto que las células basales corneales pueden ser suficientes, por sí solas, para mantener el recambio del epitelio corneal en condiciones fisiológicas [49].

La destrucción del limbo se produce generalmente por agresiones externas. Se han descrito casos tras queratectomía fototerapéutica [50], y otros secundarios a inflamación prolongada [51]. Con menor frecuencia se asocia a enfermedades congénitas, como la aniridia, o presenta un carácter idiopático [52, 53].

La deficiencia limbal origina vascularización corneal con epitelio irregular, úlceras recurrentes y presencia de células caliciformes, con clínica de fotofobia y pérdida de visión. Mediante fluorofotometría y estudios inmunohistoquímicos de citoqueratinas puede detectarse la deficiencia limbal incluso en estadios subclínicos [54].

### **1.3.4 Película lagrimal**

Se trata de una delgada película fluida que recubre la parte externa expuesta del globo ocular. Su principal función es lubricar y humedecer la superficie de la córnea, proporcionar una superficie óptica lisa que permita una buena visión y favorecer el deslizamiento de los párpados sobre el globo ocular.

La triestratificación de la lágrima se conoce gracias a los trabajos de Terson (1892), aunque fue Wolff (1946) quien estableció la existencia de un estrato lipídico, una fase acuosa y una fase mucínica (Figura 5).

En la actualidad, se considera que la lágrima es un gel de mucina, siendo mayor la concentración de ésta en la porción más interna de la lágrima, con una capa lipídica sobre ella [55]. El grosor de la lágrima es muy variable según la técnica de medición empleada [56, 57]. La capa mucínica, que es la más profunda, se produce fundamentalmente por las células caliciformes y se adhiere al glicocáliz de las células epiteliales. La mucina convierte la superficie hidrófoba de la córnea en hidrófila, permitiendo la adherencia de la película lagrimal.

La capa acuosa ocupa una posición intermedia y supone el componente más abundante de la lágrima. Se produce por la secreción de las glándulas lagrimales principales y accesorias. Está compuesta sobre todo por agua, pero también por sustancias como hidratos de carbono, lípidos, proteínas (lisozima, lactoferrina, inmunoglobulinas, etc.) y electrolitos [58]. Su función principal es aportar oxígeno a la córnea, arrastrar sustancias de desecho y proteger al ojo gracias a sus componentes antibacterianos.

El estrato graso es el más superficial y se produce principalmente en las glándulas de Meibomio y en menor medida en las glándulas de Zeis y de Moll. Está compuesto en un 80-90% por lípidos de baja polaridad que se sitúan en la parte más externa y un 10-20% por lípidos de alta polaridad que se sitúan en la parte más profunda orientando su grupo polar hidrófilo a la fase acuosa. Su grosor varía entre 40 y 100 nm según el sistema de medición empleado [59]. La principal función de la capa lipídica es evitar la evaporación de la fase acuosa [60].

### **1.3.5 Párpados**

Su principal función es la protección del ojo y la de propiciar una dinámica lagrimal adecuada, renovando la película lagrimal y contribuyendo a su eliminación

mediante el parpadeo. Otro efecto del parpadeo es la liberación del contenido de las glándulas de Meibomio por compresión de éstas.

### 1.3.6 Aparato lagrimal

Lo forman las distintas glándulas responsables de la secreción lagrimal (Figura 6). La glándula principal está en la fosa lagrimal de la órbita y es túbuloacinososa. Las glándulas lagrimales accesorias (Krause y Wolfring) son pequeñas agrupaciones glandulares distribuidas por toda la conjuntiva e histológicamente son similares a la glándula principal.

Los mecanismos de control de la secreción acuosa sobre las distintas glándulas dependen tanto de estímulos nerviosos como hormonales. El nervio trigémino constituye la vía aferente y la rama parasimpática del nervio facial la eferente de la secreción lagrimal. La integración neuroanatómica del reflejo facial motor, responsable del parpadeo, y su rama parasimpática, responsable de la secreción lagrimal, determinan el aclaramiento y renovación de la película lagrimal.

Las dacrioglándulas mucosas, o células caliciformes, se distribuyen en la superficie conjuntival de forma diversa según las regiones. Estas células carecen de terminaciones nerviosas por lo que su estimulación parece regulada por el propio parpadeo, la secreción acuosa y la vasodilatación [58].

Las dacrioglándulas lipídicas están situadas en la parte posterior del párpado (Meibomio) y en la parte anterior de éste y en la carúncula (Zeis y Moll). La secreción de las glándulas de Meibomio está controlada por estímulos hormonales, nerviosos y físicos [61]. Se desconoce si las glándulas de Zeis y Moll tienen inervación secretora, aunque sí parecen responder a estímulos hormonales.

### 1.3.7 Cicatrización y retracción conjuntival

La inflamación conjuntival puede estar producida por múltiples estímulos como la exposición a irritantes, ya sean físicos, químicos o farmacológicos, infecciones, distintos alérgenos y también en el curso de procesos sistémicos mediados inmunológicamente, como es el caso de las dermatopatías ampollares en donde la superficie ocular puede afectarse de forma única, o bien dentro de un cuadro de afectación generalizada de piel y mucosas.

En los casos leves de irritación conjuntival se produce un cuadro de hiperemia y trasudación de fluidos dando lugar a la exudación, que es el rasgo característico de todos los tipos de conjuntivitis. Sin embargo, va a ser en los casos de inflamación crónica con implicación de las capas más profundas del epitelio conjuntival, del tejido subconjuntival y del tarso cuando se va a producir una respuesta histológica de la conjuntiva en forma de retracción, formación de pliegues y adherencias. La persistencia del proceso de reparación por los fibroblastos y la posterior retracción conjuntival caracteriza las conjuntivitis cicatrizantes o mucosinequiantes [62].

En estos procesos patológicos, la conservación de una córnea transparente es esencial para la visión. La inflamación crónica, la retracción y la cicatrización conjuntival van a causar un desajuste en el equilibrio necesario para el buen funcionamiento e interacción de los distintos elementos anatómicos que integran la superficie ocular. Así pues, cuando en estos procesos se altera la elasticidad conjuntival, se producen también alteraciones en la superficie epitelial, con disminución inicial del componente mucínico de la lágrima que acaba afectando a todos los componentes de la misma. La hiposecreción lagrimal agrava la retracción conjuntival y contribuye a alterar la estabilidad palpebral y la morfología de la superficie ocular empeorando secundariamente el cuadro de sequedad ocular.

Estos cambios están frecuentemente asociados con infecciones secundarias, situación que favorece el desarrollo de vascularización, opacidad y adelgazamiento corneal con riesgo de perforación, endoftalmitis secundaria y, eventualmente, la pérdida del globo

ocular. Por ello, es muy importante para el pronóstico ocular el seguimiento del proceso inflamatorio, distinguiendo entre la cicatrización conjuntival limitada temporalmente y la cicatrización conjuntival progresiva crónica [62].

Cada forma de cicatrización conjuntival evoluciona de forma diferente, y esto es crucial para distinguirlas. Muchos tipos de conjuntivitis cicatrizantes se caracterizan por una fase aguda de daño en el tejido seguido de cicatrización. Si el daño tisular está temporalmente limitado, como en el caso de síndrome de Stevens-Johnson o el síndrome de Lyell, después de la desaparición de los factores nocivos se forma una cicatriz fibrosa estática; en cambio, si el daño es continuo y crónico como en el caso del penfigoide ocular u otras dermatopatías ampollares, síndromes paraneoplásicos o tras tratamientos crónicos tópicos y/o sistémicos, el proceso patogénico de cicatrización progresa. Sin embargo, este carácter estacional no es del todo cierto, pues como hemos comentado antes, la propia hiposecreción lagrimal es capaz de generar retracción conjuntival.

Los métodos terapéuticos para tratar la cicatrización conjuntival subaguda y crónica difieren ampliamente. En la cicatrización conjuntival subaguda se procura tratar los factores desencadenantes y, por consiguiente, la inflamación secundaria, así como un tratamiento sintomático a largo plazo, si procede; mientras que en la cicatrización conjuntival crónica, el interés principal radica en la prevención de la progresión de la enfermedad siendo necesario en ocasiones recurrir al tratamiento con inmunosupresores tópicos y/o sistémicos así como distintas medidas quirúrgicas para mejorar la estabilidad de la superficie ocular.

### 1.3.8 Hiposecreción lagrimal

En el síndrome de Lyell o NET, el proceso inflamatorio conlleva la destrucción de numerosas células y glándulas de la superficie ocular que produce una disminución en la secreción lagrimal. El síndrome de hiposecreción lagrimal engloba un complejo y heterogéneo grupo de procesos patológicos que tienen como denominador común una alteración cuali-cuantitativa de la película lagrimal, que puede ser secundaria a una deficiencia, a una anomalía de los componentes de la película lagrimal o a una incompleta extensión de la película sobre la superficie ocular, produciendo un deterioro de ésta y las subsiguientes alteraciones visuales [62].

La sequedad ocular puede estar expresada, según el Criterio de Madrid sobre el ojo seco [63], en función de:

- La gravedad de los síntomas y signos.
- La naturaleza histológica, las alteraciones producidas en la película lagrimal, las anomalías epiteliales o las incongruencias de los párpados. En la mayoría de los casos el déficit lacrimal se acompaña de déficit de otras glándulas exocrinas. Todo ello se resume en la clasificación «ALMEN», acrónimo donde la A representa la acuodeficiencia; la L, la lipodeficiencia; la M, la mucodeficiencia; la E, la epitelopatía; y la N, las exocrinopatías no oculares.
- La etiología, constituida por 10 grupos:
  1. Etario
  2. Hormonal
  3. Farmacológico
  4. Inmunológico
  5. Hiponutricional
  6. Disgenético

7. Inflamatorio
8. Traumático
9. Neurodeprivativos
10. Tantálicos

El síndrome de sequedad ocular es una enfermedad multifactorial en la que se producen complejas interacciones fisiopatológicas que alteran en mayor o menor medida la unidad funcional lagrimal. Se trata de una patología con una marcada incidencia y prevalencia en nuestro entorno, llegando a afectar hasta un 50% de la población según algunos estudios [62]. La hiperosmolaridad y la inflamación son los procesos patogénicos más determinantes en la patogenia de este cuadro. El daño sobre el epitelio se traduce en un proceso de metaplasia escamosa, en donde se produce una transición desde el epitelio normal no queratinizado, estratificado y secretor hasta un epitelio no secretor y queratinizado. Este es un proceso patológico y reversible de los epitelios húmedos para soportar unas condiciones ambientales adversas, en el que se produce un proceso continuo con pérdida de células caliciformes, aumento del tamaño de las células epiteliales no secretoras, incremento de la estratificación celular y queratinización del epitelio [64].

## *1.4 Enfermedades mucocutáneas ampollares.*

---

### **1.4.1 Generalidades.**

La formación de ampollas es un fenómeno común en diversas enfermedades de la piel, agrupadas bajo la denominación genérica de enfermedades ampollares y entre las que se encuentra el síndrome de Lyell. Una ampolla se define como una lesión primaria llena de líquido y de un tamaño superior a 0,5 cm de diámetro. Si es de menor tamaño la lesión se denomina vesícula. Las ampollas pueden ser epidérmicas y dérmicas, aparecer en piel y mucosas, y de forma local o generalizada. El contenido es inicialmente claro y, posteriormente, se puede volver turbio y purulento por sobreinfección. Según los casos, se rompen con mayor o menor facilidad y sobre ellas se forman costras delgadas que pueden generar cicatrices. La formación de ampollas implica dolor, prurito, pérdida de líquido plasmático (con riesgo de hipoproteïnemia si es muy abundante) y riesgo de sobreinfección y sepsis. Las ampollas intraepidérmicas se forman en la epidermis, son flácidas, de corta duración y frecuentemente presentan erosiones y costras. Al realizar una suave fricción sobre la piel normal cerca de las lesiones, ésta se desprende con facilidad (signo de Nikolsky positivo). En contraposición, las ampollas subepidérmicas son tensas, de contenido seroso, persisten más de 24 horas y el signo de Nikolsky es negativo.

Existe cierta confusión acerca de la clasificación de las enfermedades ampollares. Estas enfermedades se conocen desde la antigüedad; sin embargo, no fue hasta la década de 1950 cuando comenzaron a establecerse las principales características diferenciales entre ellas [65], aunque para facilitar su estudio, enfermedades de etiología y patogenia diferentes fueron agrupadas de forma conjunta

[66]. En las décadas siguientes se describieron anticuerpos asociados a algunos de estos procesos y se fueron incorporando nuevos métodos diagnósticos como la inmunofluorescencia [67, 68]. Las enfermedades ampollares se diferencian según su origen, pudiendo ser físico (quemaduras, electricidad), autoinmune (pénfigo y penfigoides), infeccioso (viral, bacteriano), metabólico (porfiria), isquémico (vasculitis) y por fármacos como las toxicodermias. La distribución de las lesiones suele ser característica de cada uno de los procesos. Con frecuencia el diagnóstico diferencial de estas dermatopatías requiere confirmación histológica e inmunohistoquímica ya que, a pesar de su relativa afinidad etiopatogénica, su pronóstico y tratamiento son muy diferentes [69].

La afectación conjuntival que asocian algunas enfermedades ampollares (como penfigoide ocular cicatricial, eritema multiforme o el síndrome de Lyell) se conoce desde el siglo XVIII, siendo Wichmann el primero en describir esta afectación. A pesar de su heterogeneidad etiológica y patogénica, este grupo de enfermedades manifiesta unas características clínicas comunes a nivel ocular, determinadas por la existencia de una conjuntivitis crónica mucosinequante o cicatricial, sequedad ocular por obliteración glandular y frecuentes complicaciones como retracción conjuntival, cicatrización corneal, simbléfaron, anquilobléfaron, entropión cicatricial y ceguera [70, 71].

### **1.4.2 Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de Lyell.**

Los límites entre estas tres patologías siguen sin estar muy definidos. Durante varias décadas han sido consideradas como diferentes formas de una misma entidad patológica, denominada genéricamente “espectro eritema multiforme”.

En 1866, Ferdinand Von Hebra dio nombre, en su tratado *Sobre las enfermedades de la piel*, al eritema multiforme (originalmente “*eritema exudativo multiforme*”) caracterizado por un cuadro clínico de lesiones cutáneas con cambios concéntricos de color y distribuidas de forma simétrica por el cuerpo.

En 1922, Stevens y Johnson publicaron los casos clínicos de dos niños con un cuadro de erupción cutánea generalizada, distinta a la de Von Hebra, con máculas purpúricas, estomatitis y conjuntivitis purulenta, acompañados de malestar general y fiebre. Pensaron que se trataba de una patología distinta al eritema multiforme, que denominaron síndrome de Stevens-Johnson.

Posteriormente, en 1950, Thomas realizó una división categórica del eritema multiforme, pasando a considerar una forma *minor*, que se correspondía con el cuadro descrito por Von Hebra, y *major*, que hacía referencia al síndrome de Stevens-Johnson, definiéndolo como aquel cuadro que afecta a la piel y a dos o más mucosas. De esta manera, el síndrome de Stevens-Johnson y el eritema multiforme *major* pasaron a ser considerados sinónimos de manera habitual.

El dermatólogo escocés Alan Lyell describió en 1956 (en uno de los artículos más citados de la historia de *The British Journal of Dermatology*) cuatro casos de pacientes con eritema que evolucionaba rápidamente a necrosis cutánea extensa, con grandes ampollas y despegamiento dermoepidérmico, asemejándose a una escaldadura con pronóstico grave [72]. Los cuatro casos eran posteriores a un periodo prodrómico inespecífico. El autor consideró que dichos cuadros constituían un síndrome que podía ser secundario a la acción de una toxina circulatoria no conocida. En su honor, este proceso se denominó síndrome de Lyell, aunque posteriormente también se acuñó el término de necrolisis epidérmica tóxica (NET) para designarlo. Ese mismo año, Lang y Walker publicaron otro caso compatible con esta entidad patológica [73, 74].

Pese a que la distinción de haber sido el primero en describir el cuadro clínico de este síndrome recayó en Alan Lyell, años después se conoció que Ritter Von Rittershain, en 1878, (bajo el nombre de “dermatitis exfoliativa neonatorum”) y Jonathan Hutchinson, en 1899, publicaron casos de enfermedades ampollares que se ajustaban adecuadamente al patrón patológico del síndrome de Lyell [75]. También, en 1939, Debré publicó un caso de “eritrodermia con exfoliación” compatible con este proceso [76].

Inicialmente, el síndrome de Lyell fue aceptado como una patología ampollar independiente, pero se observó que algunos casos de síndrome de Stevens-Johnson evolucionaban a síndrome de Lyell y que determinados fármacos eran responsables de ambos procesos, por lo que se estableció un nexo de unión entre ambos síndromes. Se consideró que el eritema multiforme comprendía en su variante *major* al síndrome de Stevens-Johnson y, a su vez, este síndrome y el de Lyell eran variantes de diferente magnitud de un mismo proceso. Así se iniciaba la confusión, agrupando cuadros de diferente etiopatogenia, clínica y evolución como pertenecientes a las llamadas enfermedades ampollares [66, 77, 78].

Con la intención de reducir el número de los epónimos de estas enfermedades, Ruiz-Maldonado propuso en 1985 una nueva clasificación que llamó ADEN (“*Accute Disseminated Epidermal Necrosis*” o necrosis epidérmica diseminada aguda, en español), siendo la extensión de la necrosis cutánea, en el tipo 1, inferior al 60%; en el tipo 2, entre el 60 y el 70% y en el tipo 3 superior al 70% [79]. Sin embargo, esta nueva clasificación no tuvo en cuenta el grado de daño de las mucosas ni tampoco la clínica sistémica, elementos claves que modifican la morbimortalidad de estas enfermedades [2].

Más recientemente, en el año 1993, un grupo internacional de expertos redefinió la clasificación de estas enfermedades ampollares estableciendo una nueva clasificación de las mismas, atendiendo al patrón clínico y a la extensión de las lesiones en la superficie corporal [1].

Según esta nueva clasificación, el eritema multiforme sigue comprendiendo una forma *minor* y *major*, pero siendo ésta última una forma más intensa de la primera y no propiamente el síndrome de Stevens-Johnson, que dejó de considerarse una forma extrema de eritema multiforme para acercarse más al espectro del síndrome de Lyell. Se limitó el concepto de eritema multiforme a aquellas lesiones cutáneas en zonas acras de tipo diana típica o pápulas edematosas, con o sin alteraciones en las mucosas y eminentemente postinfecciosas, con tendencia a la recurrencia, baja morbilidad y casi nula mortalidad, coincidiendo con las descripciones originales de Von Hebra de *erythema iris* o *erythema papulatum*.

Las lesiones del síndrome de Stevens-Johnson quedaron definidas como aquellas de tipo ampollar generadas sobre la base de máculas eritematosas, irregulares en tamaño y forma, distintas a las lesiones en diana típicas y con afectación ulcerativa de las mucosas. Este nuevo espectro compuesto por los síndromes de Stevens-Johnson y Lyell es principalmente de origen medicamentoso, sin tendencia a la recurrencia, con extensa afectación de piel y mucosas, y elevada morbimortalidad. Aunque la afectación mucosa es similar en el síndrome de Stevens-Johnson y en el eritema multiforme *major*, el patrón cutáneo es diferente. En el primero las lesiones se localizan principalmente en el tronco, mientras que en el segundo se afectan sobre todo la cara y las extremidades. Las lesiones del síndrome de Stevens-Johnson presentan además gran tendencia a confluir. También se han evidenciado diferencias etiopatogénicas entre el síndrome de Stevens-Johnson y el eritema multiforme [80, 81].

En resumen, existen dos enfermedades claramente diferentes en aspectos clínicos, etiológicos e histopatológicos: por un lado, el eritema multiforme (*major* y *minor*) y por otro, el tándem compuesto por los síndrome de Stevens-Johnson y Lyell [78, 82, 83]. Estos dos síndromes siguen siendo aceptados como distintos espectros del mismo proceso patológico de fondo, caracterizado por la muerte de células epidérmicas con la subsecuente formación de ampollas y la afectación al menos de dos mucosas diferentes. Comparten etiología, histología, pronóstico y tratamiento idénticos, diferenciándose únicamente por el porcentaje de superficie corporal dañada. El síndrome de Lyell es considerado la forma más grave y peligrosa de un grupo común de enfermedades ampollares en el que el síndrome de Stevens-Johnson representa una forma más limitada. Sin embargo, en las primeras fases de la enfermedad es difícil distinguir una de otra (únicamente en los extraños casos en los que aparecen áreas de levantamiento cutáneo sin lesiones maculosas previas se clasifica directamente como Lyell o NET).

Este grupo de expertos trató de homogenizar y definir las lesiones cutáneas con el fin de entender mejor los diferentes patrones clínicos de estas enfermedades [1]:

- *Dianas típicas*: lesiones circulares individuales, menores de 3 cm de diámetro, con al menos tres zonas diferentes bien definidas: dos anillos de edema palpable concéntricos alrededor de un disco central.
- *Dianas atípica elevadas*: similares a las anteriores pero solamente con dos zonas y con un borde menos definido.
- *Dianas atípicas planas*: igual que las anteriores pero sin el componente de edema palpable, salvo en el componente central que puede generar características ampollares.

- *Máculas con o sin ampolla*: son máculas no palpables, eritematosas o purpúricas, irregulares, con tendencia a la confluencia. Pueden asociar la aparición de vesículas.

Propusieron, además, medir la extensión de superficie corporal afectada, entendiendo como tal no las zonas de eritema sino las zonas de epidermis escaldada en el momento de máximo desarrollo del cuadro (las zonas de lesiones eritematosas son más extensas que las de necrosis epidérmica). De esta forma, clasificaron las enfermedades de la siguiente manera:

- **Eritema multiforme**: extensión de superficie corporal afectada <10%. Presenta lesiones tipo dianas típicas y atípicas elevadas de forma localizada.
- **Síndrome de Stevens-Johnson**: extensión de superficie corporal afectada <10%. Presenta lesiones tipo diana atípica plana y/o máculas eritematosas o purpúricas de forma generalizada.
- **Síndrome de solapamiento Stevens-Johnson/Lyell**: extensión de superficie corporal afectada entre el 10 y el 30%. Presenta lesiones tipo diana atípicas planas y/o máculas purpúricas de forma generalizada.
- **Síndrome de Lyell con manchas**: extensión de superficie corporal afectada >30%. Presenta lesiones tipo diana atípicas planas y/o máculas purpúricas de forma generalizada. El daño en las mucosas es muy habitual.
- **Síndrome de Lyell sin manchas**: extensión de superficie corporal afectada >30%. Presenta despegamientos epidérmicos en sábana sin máculas purpúricas de forma generalizada. El daño en las mucosas es habitual.

Con esta clasificación se sentaron las bases para agrupar de forma uniforme estas patologías, siendo claves el porcentaje de extensión de superficie corporal

afectada y el tipo de lesión eritematosa, destacando además la importancia de identificar un agente causal.

Si bien esta clasificación es internacionalmente aceptada y seguida por la mayoría de los autores por su utilidad, ha sido criticada la simplicidad con la que asocia cada grupo con las posibles causas y por la dificultad para realizar con exactitud la medición de la extensión de superficie corporal afectada, ya que ésta debe ser evaluada en el periodo de mayor afectación y el diagnóstico no siempre se realiza en ese momento.

### **1.4.3 Eritema multiforme. Características generales.**

El eritema multiforme es una reacción inflamatoria mucocutánea variable de curso agudo y que cura espontáneamente aunque con tendencia a recurrir.

#### **1.4.3.1 Epidemiología**

Puede presentarse a cualquier edad con un pico de incidencia en jóvenes entre la segunda y tercera década de vida. La incidencia oscila entre 0,8 y 6,0 pacientes por millón de habitantes y año. Predomina ligeramente en el sexo masculino (3:2 ó 2:1) y no parece tener predilección racial [84].

#### **1.4.3.2 Etiopatogenia**

Se considera de base inmunológica (reactividad retardada mediada por células) y precipitada básicamente por infecciones como *virus Herpes simple* (el factor más implicado con diferencia), *virus de la hepatitis*, *virus de la mononucleosis*, *Mycoplasma pneumoniae* y con menor frecuencia por medicamentos entre los que destacan anticonvulsivantes (fenitoína), sulfamidas, alopurinol, barbitúricos,

antibióticos (penicilinas), AINE y carbamacepina. Se cree actualmente que la mayoría de las formas consideradas hasta ahora como idiopáticas están relacionadas con infecciones herpéticas subclínicas. Existe una asociación establecida con los antígenos leucocitarios humanos HLA-B62, B35 y DR53 en los casos recurrentes.

En los pacientes con eritema multiforme se han demostrado depósitos de inmunoglobulinas y complemento tanto en las paredes vasculares como en la zona de unión dermoepidérmica, sugiriendo una patología inmune relacionada con una reacción de hipersensibilidad tipo III. Algunos casos muestran además inmunocomplejos circulantes. Las células linfoides del infiltrado son predominantemente T CD4 en dermis y T CD8 en el componente epidérmico, especialmente en los casos con queratinocitos necróticos, sugiriendo también un componente de reacción de hipersensibilidad tipo IV.

### 1.4.3.3 Clasificación

Se divide clínicamente en dos formas: *minor*, que supone alrededor del 80% de los casos, se asocia principalmente a la infección por *herpes virus* y tiene su pico de incidencia entre la segunda y cuarta década de la vida; y *major*, debida la mayoría de las veces a infección por *Mycoplasma pneumoniae*, afecta a todas las edades y asocia una mayor gravedad, aunque rara vez es mortal.

### 1.4.3.4 Clínica

**1.4.3.4.1 Forma *minor*, maculopapulosa o eritema multiforme propiamente dicho.**

Se trata de una erupción bilateral y simétrica, de inicio agudo y que se desarrolla en tan solo 3 días. La mayoría de las veces no hay pródromos o son leves, al

igual que la sintomatología acompañante a la erupción, que suele ser escasa y generalmente en forma de dolor faríngeo y malestar leve.

Afecta sobre todo a la cara y las zonas acras de la superficie de extensión de las extremidades, siguiendo un patrón de fotodistribución (incremento de lesiones en zonas de piel expuestas al sol). Las lesiones comienzan como erupciones maculares que progresan a pápulas al edematizarse y posteriormente se convierten en placas urticariformes al extenderse centrífugamente. Mientras que la periferia de estas lesiones se mantiene activa y eritematosa, el centro va perdiendo actividad y se vuelve más pálido. Esta configuración es muy orientativa de esta enfermedad y se denomina *placa en diana* o *en escarapela*. Otras veces, en casos de mayor actividad, el centro se vuelve ampolloso y en el borde externo de la placa se suceden una serie de vesículas, cuadro conocido como *herpes iris de Bateman*. Lo habitual es que tras 1 ó 2 semanas desaparezcan sin secuelas o con mínima hiperpigmentación residual.

La afectación mucosa se produce en el 25% de los casos y se limita a la mucosa oral donde pueden formarse ampollas y erosiones de pequeño tamaño, preferentemente en la parte anterior de la lengua y la cavidad oral, siendo infrecuente la afectación gingival. La curación es espontánea y sin cicatrices, aunque las recurrencias pueden ser frecuentes. No suele existir afectación del estado general ni alteraciones analíticas.

#### **1.4.3.4.2. Forma *major* o vesiculoampollosa.**

Contrariamente a lo que se afirmaba en un principio, lo que distingue a este cuadro del síndrome de Stevens-Johnson no son las alteraciones mucosas sino las cutáneas. Se presenta con ampollas simétricas, placas en diana típicas (menores de 3 cm, con más de 3 anillos concéntricos bien delimitados, edematosos o ampollosos) con

signo de Nikolsky positivo. Estas lesiones se distribuyen sobre todo en las extremidades y rara vez en el tronco, sin alcanzar el 10% de la superficie corporal.

Normalmente, cursa con postración leve y fiebre no elevada. La afectación de la mucosa orolabial es mayor que en la *forma minor* pero, igualmente, es excepcional que se resuelva con cicatrización. Las recurrencias son menos frecuentes que en la forma minor y suelen cursar con mínima morbilidad y nula mortalidad.

Las pruebas de laboratorio pueden reflejar una elevación de la velocidad de sedimentación globular (VSG), leucocitosis moderada y ligero aumento de las transaminasas.

### 1.4.3.5 Anatomía Patológica

La anatomía patológica varía según el momento en que se lleva a cabo la biopsia. En general, los hallazgos muestran edema e infiltrados de células mononucleares distribuidos de forma perivascular en la dermis superficial. La unión dermoepidérmica aparece borrada por infiltración linfohistiocitaria con degeneración vacuolar de la capa basal y con queratinocitos necróticos epidérmicos. En las lesiones de origen infeccioso existe un predominio de espongirosis, edema basal y lesión vacuolar, mientras que en las de origen medicamentoso se observa necrosis de queratinocitos epidérmicos.

La histología del eritema multiforme no es patognomónica. Los cambios microscópicos del síndrome de Stevens-Johnson son más intensos pero difícilmente diferenciables [79]. Las inmunofluorescencias directa e indirecta son negativas.

### 1.4.3.6 Diagnóstico

El diagnóstico de sospecha se realiza por la clínica y la confirmación por la biopsia cutánea.

### 1.4.3.7 Tratamiento

Es importante identificar la causa y tratarla si se debe a una posible infección o bien suprimir el medicamento si resultase sospechoso como detonante del brote. Las formas *minor* suelen ser procesos autolimitados que no requieren más que medidas sintomáticas. En los casos postherpéticos recurrentes puede plantearse tratamiento con aciclovir por vía oral (entre 200 y 800 mg/día hasta 6 meses) u otros agentes antiherpéticos [85]. Las formas *major* requieren tratamiento de soporte en función de la extensión de piel afectada y del estado general, así como cuidado de las mucosas si se han lesionado. Frecuentemente se utilizan corticoides orales en dosis de 30 a 60 mg/día.

### 1.4.4 Síndrome de Stevens-Johnson

Aceptando la tesis actual que mantiene que este síndrome y el síndrome de Lyell son diferentes grados de una misma entidad patológica, presentaremos las características de ambos procesos agrupadas en el siguiente apartado.

## 1.5 Síndrome de Lyell o Necrolisis Epidérmica Tóxica

---

### 1.5.1 Etiología

El síndrome de Lyell puede estar causado por medicamentos, infecciones (*Mycoplasma pneumoniae*, *herpes virus* o *virus de la hepatitis A*) y más raramente por linfomas, radioterapia o reacción injerto contra huésped. Los medicamentos son la causa más importante, estando implicados entre el 77 y 94% del total de casos. En los niños la etiología infecciosa es la más frecuente [86-89].

### 1.5.2 Fármacos relacionados

Más de 200 fármacos diferentes han sido implicados. En 1995, Jean-Claude Roujeau y colaboradores publicaron un estudio prospectivo de fármacos relacionados de forma estadísticamente significativa con la aparición de los síndromes de Stevens-Johnson y de Lyell [90]. Los principales medicamentos implicados en orden decreciente de frecuencia fueron:

- Sulfamidas (especialmente el sulfametoxazol)
- Antibióticos:
  - Cefalosporinas
  - Quinolonas
  - Cloranfenicol
  - Aminopenicilinas
  - Tetraciclinas
  - Macrólidos

- Antifúngicos imidazólicos
- Anticonvulsivantes:
  - Fenobarbital
  - Fenitoína
  - Ácido valproico
  - Carbamacepina (en enfermos con HLA-B\*1502)
  - Lamotigrina
- Analgésicos no esteroideos (AINE). Los implicados con mayor frecuencia son fenilbutazona y oxibutazona (el uso de estos derivados pirazolónicos es muy restringido debido a sus numerosos efectos secundarios) y la familia del oxicam (piroxicam principalmente). También hay casos registrados con ibuprofeno, indometacina y sulindaco.
- Alopurinol
- Antirretrovirales como nevirapina y abacavir [4, 90].

Los corticoides tópicos y sistémicos también han sido asociados en otros estudios aunque en menor frecuencia que los grupos farmacológicos citados anteriormente [84].

No hay pruebas de laboratorio que confirmen una etiología farmacológica específica. Los fármacos con mayor vida media y aquellos que generan metabolitos activos circulantes están más implicados en la génesis de estos procesos y pueden generar cuadros más fulminantes. El riesgo de desarrollar la enfermedad no es constante a lo largo del tiempo, disminuyendo después de los 2 primeros meses de tratamiento. Se considera que un fármaco es sospechoso de ser el agente causal cuando transcurren entre 4 y 28 días desde su administración y el inicio del cuadro clínico. En 2010, el equipo de Roujeau publicó un algoritmo diagnóstico para asignar

probabilidades causales a los fármacos implicados en el desarrollo de esta enfermedad [91].

### 1.5.3 Epidemiología

Se estima que el síndrome de Lyell tiene una incidencia entre 0,4 y 1,2 casos por millón de habitantes y año en el mundo. El síndrome de Stevens-Johnson presenta una incidencia algo mayor, entre 1 y 7 casos por millón y año [87, 92].

Aunque algunas publicaciones señalan que la predisposición es mayor en el sexo femenino en el caso de síndrome de Lyell y en el sexo masculino en el síndrome de Stevens-Johnson, la mayoría de las series de casos no encuentran diferencias entre ambos sexos [93].

La enfermedad puede afectar a cualquier grupo de edad; sin embargo, es más frecuente en los adultos, especialmente entre la 5ª y 7ª década de la vida, al tratarse de un colectivo en el que es más frecuente la polimedicación. Los pacientes inmunodeprimidos o con enfermedades crónicas (como lupus eritematoso sistémico o SIDA) tienen también más riesgo de desarrollar este síndrome debido a la cantidad de fármacos que requieren para su control. Se ha estimado que los portadores de VIH presentan una incidencia mil veces mayor de sufrir esta enfermedad que los no seropositivos, sin que por el momento se haya encontrado ninguna relación con el proceso patológico de fondo [90].

### 1.5.4 Etiopatogenia

No se conocen con exactitud las causas que predisponen a algunos pacientes a sufrir reacciones toxicodérmicas graves. Se han implicado factores genéticos,

metabólicos y principalmente inmunológicos. No parece que la etiopatogenia se deba a un único elemento sino a la compleja asociación de células, factores solubles y a las diferencias genéticas de cada individuo.

### 1.5.4.1 Asociaciones genéticas

La predisposición genética ha sido documentada en numerosos trabajos.

En 2004, Chung publicó un estudio en el que puso de manifiesto, en una población de chinos “Han”, que el HLA-B\*1502 es un marcador genético de alto riesgo para desarrollar este síndrome al iniciar tratamiento con carbamacepina. La hipersensibilidad a este fármaco parece deberse al polimorfismo que hay en la región del promotor que regula el factor de necrosis tumoral *TNF*  $\alpha$ , aunque todavía se necesitan estudios que confirmen esta hipótesis [94]. Este marcador es variable dentro de la población asiática, hallándose en el 15% de personas en Tailandia, Malasia, Hong Kong e Islas Filipinas, el 10% en Taiwán, el 4% en China y menos del 1% en Japón, siendo todavía menos frecuente en población no asiática. Estas diferencias raciales y genéticas explican la variable susceptibilidad que presentan los individuos para desarrollar la enfermedad. Tras esta publicación, en Estados Unidos la *Food and Drug Administration* (FDA) recomendó realizar un *screening* para el alelo HLA-B\*1502 antes de comenzar el tratamiento con carbamacepina en pacientes de origen asiático [95].

Otras nuevas asociaciones han sido establecidas recientemente, como por ejemplo HLA-A\*3101 y HLA-B\*1511 con la carbamacepina, HLA-B\*1502 con fenitoína, HLA-B\*5801 con alopurinol, HLA-B\*38 con sulfametoxazol y lamotigrina, HLA-B\*73 con oxicam. En otros estudios se mencionan diferentes factores de riesgo ligados al síndrome de Lyell como es el caso de individuos acetiladores lentos u otros

con positividad para HLA-B12, A29 y DR+ [96]. Concentraciones altas de linfocitos T CD8 también se han asociado con un mayor riesgo de padecer este síndrome [97].

### 1.5.4.2 Fisiopatología

La fisiopatología del síndrome de Lyell no está completamente aclarada, sin embargo, varias teorías gozan de gran aceptación [98]. Se considera que es una reacción

citotóxica en la que se destruyen los queratinocitos que expresan un antígeno determinado. En el mecanismo patogénico se ha implicado a los linfocitos T CD8 o citotóxicos dirigidos contra antígenos de la epidermis tras una alteración inmunológica provocada por el fármaco, o sus metabolitos, al unirse a las proteínas de los queratinocitos [96, 99]. Este proceso se desarrolla como una reacción de hipersensibilidad que característicamente sucede de forma más rápida con la exposición repetida al fármaco. Las reacciones cutáneas son la manifestación más frecuente de la hipersensibilidad retardada a fármacos. La lesión temprana más típica es la aparición de queratinocitos necróticos dispersos, inicialmente en los estratos basal y espinoso, y luego en todas las capas de la epidermis [100], sin que apenas haya infiltrado inflamatorio o edema en la dermis. Al evolucionar el cuadro, los queratinocitos necróticos confluyen dando lugar a la formación de ampollas subepidérmicas que producen una epidermolisis generalizada.

Existen evidencias que implican varias vías inmunopatológicas, siendo las dos primeras las más importantes:

- Activación del ligando Fas en las membranas de los queratinocitos [101, 102].
- Liberación de proteínas destructivas (perforina y granzima B) de los linfocitos T citotóxicos generados a partir de una interacción con las células que expresan el MHC de clase I [103].

- Participación de las células natural killer (NK) que se concentran en mayor proporción de lo normal en el fluido ampollar [104].
- Sobreproducción de citoquinas (Interferón gamma  $INF-\gamma$ ,  $TNF-\alpha$  y diferentes interleucinas *IL*) por células T y macrófagos [97, 105].
- Alteraciones en la expresión de enzimas del metabolismo de los queratinocitos como la glutathione-S-transferasa [106].

### 1.5.4.2.1 Fas/FasL

El Fas (CD95) es un antígeno de superficie de los queratinocitos con un importante papel en la homeostasis cutánea. Se expresa de forma natural en los queratinocitos de las capas basal y suprabasal. La expresión del Fas en las biopsias cutáneas de pacientes con Lyell no difiere de las encontradas en individuos sanos. Actúa como receptor transmembrana y al unirse con su ligando FasL (tanto las formas transmembrana como las solubles) activa el proceso de apoptosis celular a través de las caspasas intracelulares.

Los linfocitos T citotóxicos y los linfocitos NK son los productores más importantes de FasL, que posteriormente se acopla al Fas en las células diana. En condiciones normales, los queratinocitos también expresan concentraciones muy bajas de FasL, de modo que pueden intervenir en su propia destrucción por vía autocrina. Los linfocitos que infiltran las lesiones en el síndrome de Lyell muestran tinción positiva para FasL en la unión dermoepidérmica, en áreas perivasculares de la dermis y en los estratos basales de la epidermis [107]. Esto puede explicar que la apoptosis se desencadene por la unión de Fas de los queratinocitos con FasL de los linfocitos.

En 1998, Viard y colaboradores demostraron que existen niveles elevados de FasL soluble (sFasL) en el suero de estos enfermos. Observaron que los queratinocitos de los pacientes expresaban activamente FasL y dedujeron que eran la fuente de sFasL

y responsables de la apoptosis de los queratinocitos. En estudios *in vitro*, demostraron que las células de pacientes con NET son capaces de inducir apoptosis en células vecinas por sensibilidad a FasL y que este efecto puede ser inhibido por anticuerpos monoclonales que se ligan a los receptores Fas. Basándose en esta teoría, trataron a 10 pacientes mediante inmunoglobulinas intravenosas observando cómo se aceleró la recuperación clínica sin que se produjese ninguna muerte [108].

En otro estudio, Abe y colaboradores no detectaron FasL en queratinocitos pero sí cantidades elevadas de sFasL en el suero de los pacientes, sosteniendo que el sFasL procede de células mononucleares circulantes en sangre y tiene una demostrada capacidad lítica [109]. Estos autores encontraron que la apoptosis disminuyó de manera dosis dependiente tras la administración de anticuerpos monoclonales anti-Fas. Aunque los grupos de Abe y Viard discrepan acerca del origen de FasL, ambos están de acuerdo en la eficacia de las inmunoglobulinas monoclonales para prevenir la apoptosis de los queratinocitos.

A pesar de estos datos, no se ha demostrado una correlación entre los niveles de FasL y la gravedad clínica del cuadro, por lo que se han propuesto diversas explicaciones:

- Que exista un daño inicial en los queratinocitos causado por el estrés oxidativo (por las *especies reactivas de oxígeno*) que pueda establecer el grado afectación clínica, mientras que la contribución de Fas pueda ser de una consecuencia menos importante [106].
- Es posible que algunos factores genéticos relacionados con Fas y FasL puedan inducir susceptibilidad a padecer síndrome de Lyell o síndrome de Stevens-Johnson. Se han publicado estudios al respecto donde se demuestra que polimorfismos en Fas y FasL inducen mayor riesgo de desarrollo de

determinadas enfermedades como lupus o determinados cánceres y posiblemente también estas toxicodermias [102].

- El momento de la obtención de la biopsia podría afectar a la cuantía de las determinaciones. Abe describió un aumento rápido pero transitorio en sFasL al inicio de la clínica, antes de que la enfermedad comience a afectar las mucosas o que aparezcan las primeras ampollas, con un descenso de los niveles después de 3 a 6 días, lo que puede explicar porqué en estudios anteriores no se detectaban concentraciones elevadas de este marcador [101, 109].
- En una publicación más reciente, Tohyama y colaboradores propusieron que sFasL es un subproducto procedente del daño de los hepatocitos y no debe ser utilizado como un marcador de gravedad de la enfermedad [110]. Estos autores sugieren que sFasL no es específico del síndrome de Stevens-Johnson y del síndrome de Lyell porque los niveles elevados se han detectado también en otras patologías como el rash maculopapular sin compromiso de mucosas de origen medicamentoso o procesos autoinmunes diversos.

Abe y colaboradores han observado en estudios *in vitro* que la reexposición de la sangre de pacientes que sufrieron síndrome de Lyell con los fármacos causantes, induce la producción de sFasL por parte de los mononucleares pero no en controles o pacientes con antecedentes de NET desencadenada por otro fármaco diferente [109].

### **1.5.4.2.2 Granulicina/perforinas/granzimas**

Otras líneas de investigación sobre apoptosis de los queratinocitos se han centrado en el papel que juegan diferentes moléculas citotóxicas. La granulicina es una proteína que participa en la citotoxicidad celular al inducir apoptosis. En 2009, Chung

evidenció su presencia en ampollas de pacientes con NET, demostrándose en estudios *in vitro* que posee una actividad citotóxica dosis dependiente, al haber una correlación entre su concentración y la gravedad de las lesiones cutáneas. Esta proteína presenta también actividad quimiotáctica, antitumoral, antimicrobiana y proinflamatoria. Es secretada en gran cantidad por los linfocitos T citotóxicos y por los linfocitos NK en las ampollas, aunque estas células también expresan otras moléculas proinflamatorias y citotóxicas como FasL, granzima B y perforinas [104].

Otro estudio ha demostrado que linfocitos T CD8 del fluido ampollar desarrollan actividad citolítica ante la presencia del fármaco responsable de la NET [105, 111]. Se postuló que esta especificidad al fármaco conlleva una desregulación que reduciría el MHC de clase I incrementando la expresión del de clase II, implicando así la vía de las granzinas/perforinas y no la vía de Fas/FasL [112]. Se ha observado que los niveles sanguíneos de linfocitos T CD8 perforina positivos de los pacientes son hasta cinco veces superiores en relación al de los controles sanos, disminuyendo rápidamente con el tratamiento corticoideo [113]. De manera análoga, los niveles de mRNA de granzina/perforina B de los mononucleares de la sangre periférica y, más significativamente, del líquido ampollar también han sido superiores en los pacientes con NET, correlacionándose estos niveles con la gravedad del proceso. Estos hechos permiten pensar que un fármaco específico desencadena actividad de linfocitos T citotóxicos mediante la ruta de granzina/perforina provocando apoptosis de los queratinocitos. La apoptosis mediada por Fas/FasL contribuiría posteriormente a la extensión del daño epidérmico.

### **1.5.4.2.3 Desregulación de citoquinas**

Como consecuencia de la insuficiencia cutánea aguda, se originan alteraciones sistémicas que contribuyen a la gravedad del síndrome de Lyell. El estímulo inicial de

apoptosis es amplificado por citoquinas. Los linfocitos T citotóxicos generan IFN- $\gamma$  que promueve la actividad citotóxica y el reclutamiento de nuevas células como macrófagos, monocitos y células dendríticas, que a su vez producen nuevas citoquinas [114]. La liberación de grandes cantidades de citoquinas inflamatorias produce fiebre, síntesis de reactantes de fase aguda, hipoalbuminemia, anemia y leucopenia. Las biopsias de piel de los pacientes muestran elevadas concentraciones de IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-5, IL-6, IL-10 e IL-13, significativamente mayores que en pacientes con eritema multiforme o en controles sanos [82, 115, 116]. En el fluido ampollar de los pacientes hay gran concentración de IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-6 e IL-13, más IL-18 (citoquina activadora de IFN- $\gamma$ ). En el caso de TNF- $\alpha$  e IL-10, las concentraciones en el fluido ampollar superan las de la sangre. IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-1 e IL-15 pueden aumentar la expresión de FasL en la superficie de los queratinocitos [117]. Además, IFN- $\gamma$  induce activación en los queratinocitos, requisito necesario para activar la apoptosis mediada por granzina/perforina.

En general, muchas de estas citoquinas desempeñan un papel importante en la migración y adhesión celular responsable de la infiltración de la piel de los enfermos. Por ello, y de forma independiente al mecanismo de apoptosis, la sobreproducción de citoquinas por parte de los linfocitos T, y en menor medida de los macrófagos, juega una importante función en la patogénesis del síndrome de Lyell [118].

#### **1.5.4.2.4 Especies reactivas de oxígeno**

Las especies reactivas de oxígeno incluyen iones de oxígeno, radicales libres y peróxidos, moléculas altamente reactivas originadas del metabolismo del oxígeno que desempeñan un papel importante en la señalización celular. En el síndrome de Lyell, sus niveles pueden aumentar contribuyendo al daño en las estructuras celulares por estrés oxidativo. Datos recientes indican anormalidades metabólicas en la familia de

enzimas glutatión-S-transferasa, particularmente en linfocitos circulantes [106]. Esta alteración se ha relacionado con la apoptosis celular de queratinocitos, induciendo FasL y citoquinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$ , a su vez capaces de generar nuevas especies reactivas de oxígeno a través del óxido nítrico. Se ha demostrado que los reactivos de oxígeno activan precozmente la apoptosis y más tarde conducen a la necrosis celular debido al daño en mitocondrias y membranas celulares, como se ha observado histológicamente en el síndrome de Lyell.

### **1.5.4.2.5 Nueva línea de investigación**

Se ha propuesto un nuevo mecanismo de activación de los linfocitos citotóxicos y linfocitos NK a través de moléculas de la familia de las lectinas C CD94/NKG2C [119], incrementándose los niveles sanguíneos de células T y células NK CD94/NKG2C durante la fase aguda del síndrome de Lyell y desempeñando un papel importante en la citotoxicidad dirigida a los queratinocitos. El receptor CD94/NKG2C solamente se activa al reconocer el HLA-E del MHC Ib de los queratinocitos induciendo su apoptosis [119, 120].

## **1.5.5. Clínica**

La clínica de estos pacientes es similar a la encontrada en los grandes quemados, por lo que el síndrome se engloba genéricamente dentro de los trastornos denominados como “*burn-like syndrome*”.

### **1.5.5.1 Clínica Sistémica**

La clínica suele debutar con un cuadro prodrómico pseudogripal, caracterizado por una súbita aparición de fiebre acompañada por signos de toxicidad sistémica como malestar general, anorexia, tos, mialgias, artralgias y cefalea. La fiebre es debida al

fármaco causal y/o a los pirógenos relacionados con la necrosis epidérmica, no a una sobreinfección secundaria.

La fase prodrómica dura entre 1 día y 3 semanas, apareciendo posteriormente un rash eritematoso generalizado que puede llegar a comprometer más del 50% de la piel en 2 ó 3 días y que dura entre 2 días y 2 semanas.

El rash eritematoso aparece poco después o de forma concomitante con la lesión de las mucosas. Los pacientes suelen referir sensación urente de mucosas y dolor cutáneo intenso. El rash afecta sobre todo al tronco, cara y raíz de las extremidades de forma simétrica. En pocos días, adopta una tonalidad lívida debido a la extensión de la necrosis. Las lesiones de la piel presentan un patrón en forma de diana atípica. Suelen ser planas e irregulares, y característicamente en forma de máculas purpúricas difusas con centro necrótico. Con el tiempo tienden a confluir entre sí, alcanzando su máxima extensión a los 2 ó 3 días, aunque en los casos más graves puede ocurrir en las primeras 24 horas. Como resultado de la necrosis celular de los estratos basales y espinosos de la epidermis, estos se separan extensamente apareciendo grandes ampollas flácidas y confluentes, con signo de Nikolsky positivo.

Entre el 30 y el 90% de los enfermos padecen trastornos en mucosas, habitualmente entre 1 y 3 días antes que la afectación cutánea, desarrollando lesiones en boca, labios, faringe, conjuntiva y, en menor proporción, en la mucosa anogenital [121]. Las mucosas se vuelven eritematosas y sufren erosiones dolorosas, especialmente la oral, seguida en frecuencia por la conjuntival y la anogenital, causando problemas de deglución, fotofobia y micción. En los casos más graves se afectan también las mucosas de faringe, laringe, tráquea, bronquios, riñón y tracto gastrointestinal debido al lanzamiento masivo al torrente sanguíneo de citoquinas inflamatorias que empeoran el pronóstico vital [122, 123]. En órganos internos se

producen despegamientos epiteliales con la consecuente alteración funcional [4]. La patogenia de estas lesiones es similar a la de la piel y, aunque se desconoce la prevalencia real por la dificultad del diagnóstico, suele existir una correlación entre las lesiones internas y la extensión del daño cutáneo [124]. Clínicamente, cursan con alteraciones orgánicas graves como hemorragias digestivas, edema pulmonar, embolismo pulmonar, insuficiencia renal aguda o fracaso multiorgánico agudo que, junto con el desequilibrio hidroelectrolítico y la depleción proteica, pueden abocar en un shock hemodinámico. La disnea e hipersecreción bronquial pueden causar hipoxemia y necesidad de ventilación mecánica. Esta situación general favorece la aparición de neumonías bacterianas que afectan al 20% de los pacientes [87, 124].

La alteración de la función barrera de la piel favorece la pérdida de agua, calor y electrolitos, situación que facilita la colonización cutánea de gérmenes y posterior diseminación sistémica que puede producir una sepsis bacteriana, que es la complicación más temida y principal causa de mortalidad en estos pacientes [125, 126]. El espectro de gérmenes responsables varía según la fase de la enfermedad. En los primeros días son más frecuentes las infecciones por *Estafilococo aureus* y, posteriormente, por bacilos Gram negativos como *Pseudomona aeruginosa*. Un adulto con el 50% de la piel dañada pierde entre 2 y 3 litros de agua diarios por exudación y evaporación.

El centro termorregulador del hipotálamo se altera por la presencia masiva de citoquinas inflamatorias, que inducen un estado hipercatabólico, agravado por la liberación de hormonas del estrés, y una resistencia a la insulina con hiperglucemia y glucosuria.

Las alteraciones analíticas durante la fase aguda son muy comunes [127]. El 100% de los enfermos presentan anemia con disminución de la hemoglobina y los

niveles de hierro sérico. El 90% presenta linfopenia, por depleción de linfocitos T CD4+ [128]; el 30% neutropenia, marcador que empeora el pronóstico vital y un 25% trombopenia. La eosinofilia es poco frecuente. Se han dado casos de coagulación intravascular diseminada, por lo que algunos autores recomiendan profilaxis con heparina [129]. Las transaminasas, la amilasa y la lipasa se elevan en el 30% de los enfermos sin otros signos de afectación hepática o pancreática [130, 131]. Más del 50% de los enfermos presentan proteinuria (inferior a 1g/día) y microalbuminuria, alterándose la filtración glomerular en los casos muy graves [132].

En el estudio multicéntrico SCAR (*Severe Cutaneous Adverse Reaction*) se observó que el tiempo medio entre el inicio de los síntomas y el ingreso hospitalario fue de 2 días y el tiempo entre el inicio de los síntomas y el acmé del daño corporal fue de 4 días para el síndrome de Stevens-Johnson y de 5,8 días para el síndrome de Lyell [87, 124]. En ausencia de procesos muy activos o de sobreinfección añadida, la curación de las lesiones cutáneas se produce en pocas semanas. La reepitelización se inicia tras 2 ó 3 días cuando todavía se están produciendo nuevas lesiones, completándose en 20 ó 30 días, mientras que la curación de las mucosas puede tardar más tiempo [4].

### 1.5.5.2 Clínica ocular

El síndrome de Lyell puede provocar importantes secuelas oculares en la fase crónica que, en ocasiones, requieren complejas intervenciones quirúrgicas para restablecer la anatomía de la superficie ocular. El diagnóstico temprano de la afectación ocular y su tratamiento durante la fase aguda son muy importantes para disminuir el daño de la superficie ocular y prevenir o limitar las secuelas.

No existe un orden cronológico de las lesiones oculares durante la fase aguda, pudiendo aparecer o no de manera simultánea con las lesiones de la piel u otras

mucosas, sin que exista una correlación evidente entre el daño ocular y la afectación cutánea en esta fase. Aunque la gravedad del daño ocular en la fase aguda se considera un factor predictivo de secuelas oculares [124, 133], algunos pacientes pueden desarrollar complicaciones tardías incluso sin haber presentado afectación ocular durante la fase aguda [124, 134].

Hasta la fecha, no se ha demostrado que el tratamiento sistémico con inmunoglobulinas intravenosas, corticoides u otros inmunosupresores modifique el posterior curso evolutivo de la superficie ocular y prevenga las secuelas en la fase crónica [135, 136].

### **1.5.5.2.1 Afectación ocular aguda**

Las manifestaciones oculares son algo más frecuentes en el síndrome de Lyell que en el de Stevens-Johnson (65-88% versus 60-82% respectivamente) aunque no tienen porqué ser más graves [124, 126, 135, 137, 138]. Comprenden manifestaciones clínicas que afectan a la superficie ocular como inyección conjuntival, edema palpebral y úlceras corneales, siendo muy característica la queratoconjuntivitis mucopurulenta.

Aunque existen diferentes formas de describir y clasificar las lesiones oculares, la más utilizada es la de Power y colaboradores [135] que establece tres grados de afectación (leve, moderada y grave) dependiendo de la inflamación de la superficie ocular y el tiempo de respuesta al tratamiento (Tabla 1).

La fisiopatogenia de la afectación ocular sigue siendo parcialmente desconocida. Clásicamente se había considerado que la afectación ocular era autolimitada. Sin embargo, varios estudios sugieren que no se produce únicamente como consecuencia del proceso inflamatorio sistémico, sino que puede deberse también a un mecanismo local, mediado por inmunocomplejos circulantes en sangre e independiente del primero, con capacidad de generar inflamación recurrente más allá

de la fase aguda [139, 140]. En algunos casos, el análisis de las biopsias conjuntivales de pacientes con NET revela una infiltración de células inflamatorias y depósito de inmunocomplejos dirigidos contra herpes virus [141].

**Tabla 1.** *Clasificación de Power de la clínica ocular en el Síndrome de Lyell.*

Grado de afectación	Clínica
Leve	Edema y/o eritema palpebral, inyección conjuntival moderada, quemosis, secreciones purulentas que responden a tratamiento convencional en 7 días.
Moderada	Conjuntivitis membranosa, infiltrados corneales, fotofobia moderada, úlceras conjuntivales o corneales que responden a tratamiento convencional en 7 días.
Grave	Simbléfaron, fotofobia que no permite abrir los ojos, úlceras corneales que no responden a tratamiento convencional, pérdida de visión, retracción conjuntival, úlceras palpebrales.

Estudios recientes han señalado que las glándulas de Meibomio y las empalizadas de Vogt sufren alteraciones específicas importantes en la fase aguda del síndrome, participando en la patogénesis de las secuelas en estos pacientes [142].

#### 1.5.5.2.2 Afectación ocular crónica

Las secuelas oculares son las complicaciones tardías más graves y frecuentes en pacientes con síndrome de Lyell. Los cuadros de sequedad ocular grave ocurren en más del 50% de los casos, complicándose en muchas ocasiones con secuelas derivadas de la fibrosis y retracción conjuntival como triquiasis-distiquiasis, simbléfaron-anquilobléfaron, entropión-ectropión, oclusión del punto lagrimal, etc., o del daño específico sobre la población de células madre del limbo, responsable en parte de la conjuntivalización y los defectos del epitelio corneal [126, 137, 143].

El desarrollo de ojo seco ha sido también descrito en pacientes que no tuvieron clínica ocular en la fase aguda [132]. Es muy difícil discernir si esto es debido a una causa idiopática o si se trata de una secuela de la enfermedad de base [144]. En cualquier caso, la grave inflamación durante la fase aguda a menudo conduce a un deterioro marcado de las células mucosas conjuntivales y a alteraciones funcionales en las glándulas de Meibomio, condiciones suficientes para que se instaure un síndrome de ojo seco.

El cuestionario OSDI (*Ocular Surface Disease Index*) ha sido diseñado para evaluar la calidad de vida de los pacientes con ojo seco [145, 146]. El cuestionario tiene 25 preguntas específicas relacionadas con síntomas y con actividades de la vida cotidiana que dependen de la calidad visual como lectura, conducción o ciertas habilidades manuales. Varios estudios con este cuestionario aseveran que las secuelas oculares producidas por el síndrome de Lyell deterioran la calidad de vida en mayor grado que otras patologías como el síndrome de Sjögren [124, 144, 147].

En cuanto a la existencia de factores predictores de secuelas tardías en estos pacientes, algunos autores encuentran que la gravedad inicial de los defectos oculares y el tratamiento tópico con antibióticos con conservantes se correlacionan con el riesgo de desarrollar secuelas tardías [116, 119, 127], aunque otros estudios no han podido confirmar estos datos [135-137]. En este sentido, la escala SCORTEN (*severity of illness score for Toxic Epidermal Necrolysis*), herramienta de predicción de mortalidad para evaluar estos enfermos, no ha puesto de manifiesto que existan factores predictores de secuelas oculares [148].

En la fase crónica del síndrome de Lyell, el epitelio corneal aparece metaplásico con hiperreflectividad nuclear y descenso de la relación núcleo/citoplasma como se ha podido observar mediante microscopía confocal y citología de impresión

[149]. El plexo sub-basal muestra alteraciones similares a otras patologías que cursan con ojo seco, con un significativo incremento de células de Langerhans en el limbo y en el centro de la córnea, tanto en capas medias del epitelio como justo debajo de éste. La presencia de células de Langerhans sugiere una alteración del sistema inmune que puede favorecer la cronificación de las alteraciones iniciales tras el episodio agudo [150, 151].

En los ojos en los que no resulta clínicamente evidente la conjuntivalización de la córnea, la microscopía confocal permite observar células mucosas en la superficie corneal, hiporreflectivas, redondas y pequeñas, muy sugerentes de insuficiencia limbal, así como la presencia de células inflamatorias dentro de los neovasos que llegan a la membrana basal. En la fase crónica del síndrome de Lyell se puede observar un aumento de la neovascularización y células inflamatorias, lo que ha llevado a autores como Gueudry y Roujeau a postular que existe cierto grado de actividad inflamatoria residual [149]. Foster ha publicado casos de inflamación recurrente, no relacionadas con la irritación mecánica tras la conjuntivalización y queratinización de la superficie ocular, encontrando focos de vasculitis y/o perivasculitis con infiltrados de linfocitos y macrófagos en la biopsia conjuntival, que no aparecen en otras mucosas o en la piel [152].

### 1.5.6 Diagnóstico

El diagnóstico es fundamentalmente clínico, siendo clave el antecedente de un tratamiento farmacológico los días previos al inicio de los síntomas. La confirmación se debe llevar a cabo mediante el estudio histopatológico de una biopsia cutánea [78]. No existe ningún test de laboratorio o prueba de imagen específica para el diagnóstico de este cuadro.

El diagnóstico diferencial del síndrome de Lyell se plantea con un conjunto heterogéneo de procesos patológicos que cursan con afectación cutánea rápida y extensa, de tipo ampollar y exfoliativo, conocido genéricamente como “*burn-like syndrome*” que incluye procesos como el eritema multiforme, la pustulosis eritematosa generalizada aguda, el síndrome de la escaldadura estafilocócica generalizada, las quemaduras, la eritrodermia edematosa, el penfigoide bulloso, la dermatosis bullosa lineal IgA, la dermatitis exfoliativa, el síndrome del shock tóxico y la enfermedad injerto contra huésped, entre otros [153].

### 1.5.7 Anatomía patológica

Dada la gravedad del síndrome de Lyell es obligatorio realizar un estudio histológico mediante biopsia para realizar un correcto diagnóstico.

Las lesiones estudiadas se caracterizan por una necrosis masiva de todas las capas de la epidermis, con afectación de los queratinocitos basales, leve infiltración inflamatoria y edema en dermis (Figura 7).

Aunque tradicionalmente el infiltrado dérmico ha sido considerado escaso, recientemente se ha demostrado que la infiltración densa de mononucleares guarda una relación lineal con la extensión de la superficie corporal dañada y la mortalidad [154].

Clásicamente, se pensaba que los infiltrados celulares en epidermis eran escasos; sin embargo, nuevos estudios han confirmado que éstos pueden ser moderados e incluso extensos [155]. Independientemente del infiltrado epidérmico, en los fluidos de las ampollas hay gran cantidad de linfocitos [111, 156]. La celularidad varía según el estado evolutivo de la enfermedad y el lugar en que se realiza la biopsia. En fases tempranas, los linfocitos son más numerosos que los macrófagos en epidermis y dermis, mientras que en fases tardías los macrófagos son los más numerosos [157].

Los linfocitos T CD8 predominan sobre los linfocitos T CD4, expresando en gran proporción HLA-DR y el *antígeno leucocitario cutáneo*, lo que demuestra el grado de actividad de estas células. Los linfocitos de las ampollas expresan CD29 y carecen de positividad a CD45RA [156].

La negatividad de la inmunofluorescencia permite descartar otras enfermedades ampollares de naturaleza autoinmune.

### 1.5.8 Pronóstico

#### 1.5.8.1 Mortalidad

La mortalidad en la fase aguda del síndrome de Stevens-Johnson es menor al 5% de los casos; sin embargo, en el síndrome de Lyell oscila entre el 30 y 50%, llegando hasta el 60-70% en algunas publicaciones [126, 158, 159]. La mortalidad es más elevada que en las quemaduras de segundo grado de extensión similar pues, a parte de la insuficiencia cutánea aguda, los pacientes de Lyell sufren lesiones orgánicas internas.

La mortalidad aumenta con la edad del paciente, así como con el retraso en el diagnóstico y el ingreso en una unidad especializada. Las causas más habituales de muerte son sepsis y fallo multiorgánico. Los microorganismos que con mayor frecuencia provocan sepsis son *Pseudomona aeruginosa* y *Estafilococo aureus* [160]. Factores como anemia, neutropenia, elevación de las transaminasas, concentración sérica de urea e hipoalbuminuria ensombrecen el pronóstico [126]. Las alteraciones orgánicas más frecuentes son el fracaso renal, la insuficiencia cardiaca, los embolismos pulmonares y el síndrome de distress respiratorio. La afectación respiratoria empeora el pronóstico vital de estos enfermos.

El grupo de Roujeau y Bastuji-Garin ha desarrollado un sistema de medición del pronóstico vital de los enfermos denominado SCORTEN [148, 161]. La utilidad de esta escala es proporcionar información objetiva sobre el riesgo de mortalidad en pacientes con Lyell. Analiza 7 factores de riesgo independientes que se recogen desde las primeras 24h del ingreso: edad, frecuencia cardiaca, porcentaje de piel dañada, urea nitrogenada, bicarbonato y glucosa en suero (Tabla 2).

**Tabla 2.** Factores pronósticos SCORTEN.

Factores Pronósticos	Valores de corte
Edad	>40 años
Frecuencia cardiaca	>120 latidos/minuto
Datos de malignidad:	Cáncer o discrasias sanguíneas
% de piel dañada	>10%
Urea nitrogenada en suero	> 27 mg/dL
Bicarbonato en suero	<20 mmol/L
Glucosa en suero	> 252 mg/dL

El pronóstico empeora cuanto mayor es el número de factores de riesgo, de modo que 1 criterio presente conlleva una mortalidad del 3,2%; 2 factores de riesgo se asocian a un 12,2%; 3 factores a un 35,3%; 4 factores a un 58% y 5 ó más factores a un 90% de riesgo de muerte. El máximo valor pronóstico se obtiene durante los primeros 5 días de ingreso [161]. Se ha utilizado SCORTEN para evaluar la capacidad de diversos tratamientos en revertir el valor predictivo inicial del paciente. Bachot y colaboradores encuentran que las inmunoglobulinas intravenosas mejoran la supervivencia en el 83% de los pacientes [162]. En contraposición, Prins y colaboradores encontraron resultados diferentes en otro estudio, refiriendo incluso un

incremento en la mortalidad que pareció ser debida a una menor dosificación y al retraso en la administración de las inmunoglobulinas intravenosas [191].

### 1.5.8.2 Secuelas

Las secuelas son numerosas y variables según la extensión y gravedad de cada episodio en particular. Frecuentemente aparecen en los órganos dañados durante la fase aguda. En la piel pueden desarrollarse cicatrices y áreas de despigmentación. Las alteraciones en anejos cutáneos como uñas y pelo pueden ser permanentes. En las mucosas pueden aparecer membranas que originan trastornos crónicos como disfagia, disfonía, fimosis, etc. Las secuelas más frecuentes e invalidantes son las que se producen a nivel ocular por la afectación de conjuntiva, córnea y párpados. La sequedad ocular suele ser la norma, siendo responsable, en casos graves, de complicaciones como queratitis crónicas que pueden desembocar en cicatrización corneal y pérdida de visión. La cicatrización de la conjuntiva tarsal induce alteraciones como entropión o triquiasis, que a menudo requieren cirugías reparadoras.

### 1.5.8.3 Recurrencias

Cuando los pacientes se exponen de nuevo al fármaco que causó NET vuelven a presentar síntomas de la enfermedad con mayor rapidez que en el primer episodio. A nivel ocular, y sin necesidad de nuevas exposiciones a fármacos, varios estudios señalan la aparición de episodios aislados de inflamación de la superficie ocular años después de la fase aguda, que contribuyen a acentuar las secuelas [149].

## 1.5.9 Tratamiento

El tratamiento del síndrome de Lyell es crucial para reducir la morbimortalidad de los pacientes. Sin embargo, se trata de un tratamiento complejo y no exento de

controversia, de manera que no existe un régimen terapéutico estandarizado. Son necesarios más estudios para comprender mejor la etiopatogenia de base y desarrollar así estrategias terapéuticas eficaces para interrumpir el daño lo más rápidamente posible y promover la curación de las lesiones.

### **1.5.9.1 Tratamiento sistémico**

Hasta la fecha no existe un tratamiento específico que haya demostrado ser superior al resto de medidas terapéuticas. El tratamiento óptimo de los pacientes es multidisciplinar y normalmente se realiza en unidades de quemados y cuidados, con monitorización de constantes vitales y control estricto de los niveles hidroelectrolíticos, proteicos y del hematocrito [87, 163-165]. El tiempo de demora en el ingreso es un factor pronóstico de gran importancia, pues el riesgo de infección, la tasa de mortalidad y la estancia hospitalaria disminuyen de forma proporcional a la rapidez con la que se realiza el ingreso [166].

En general, el manejo terapéutico de estos enfermos no ha variado sustancialmente en los últimos 10 ó 15 años, así como tampoco las cifras de mortalidad [161]. La aparición de las inmunoglobulinas intravenosas ha abierto un debate esperanzador al haberse publicado series de casos en los que disminuyeron las cifras de mortalidad. Los pacientes deben permanecer aislados en habitaciones individuales con las máximas medidas antisépticas. El tratamiento empieza por identificar y retirar el fármaco responsable lo más rápidamente posible. Posteriormente, se realiza un tratamiento sintomático orientado a mejorar las alteraciones que vaya presentando el enfermo, un tratamiento modificador de la evolución de la enfermedad, mediante corticoides y otros medicamentos, con la finalidad de acortar la duración y gravedad de la necrosis epidérmica y otros tratamientos sucesivos para acelerar la curación y prevenir secuelas y recurrencias futuras.

#### **1.5.9.1.1 Retirada del fármaco responsable**

Es indispensable identificar el fármaco o agente causal. Para ello, resulta esencial realizar una historia clínica completa y retirar los fármacos considerados de alto riesgo (alopurinol, sulfamidas, anticonvulsivantes, etc.). No hay pruebas de laboratorio que permitan diagnosticar cuál es el fármaco responsable del proceso por lo que se debe tener en cuenta qué fármacos tienen más riesgo de causar NET y, entre ellos, cuáles se han administrado entre 1 y 3 semanas antes del inicio del cuadro. En cualquier caso, se debe proceder a retirar todos los fármacos si no se tiene una idea clara de cuál puede ser el responsable, pues los hipotéticos efectos secundarios de dicha retirada suelen ser leves y urge cesar la exposición al medicamento causal. Esta medida reduce significativamente la mortalidad de los pacientes, aunque no siempre surte efecto de manera inmediata ya que depende de la vida media de cada fármaco [166]. En pacientes con VIH se retiran los fármacos solamente si el estado clínico lo permite [167, 168].

#### **1.5.9.1.2. Tratamiento sintomático**

- **Monitorización y fluidoterapia**

Se deben monitorizar las funciones respiratoria, cardíaca y renal así como el nivel de alerta del enfermo. De forma diaria se debe analizar hemograma, electrolitos en sangre y orina, urea y creatinina, glucemia, glucosuria y niveles de fósforo. Se ha de controlar diariamente el porcentaje de superficie corporal dañada o que presenta el signo de Nikolsky positivo. El porcentaje de piel afectada determina la cantidad de líquidos a reponer, controlando esta perfusión a través de la diuresis que debe oscilar entre 0,5 y 1 ml/kg/h. La vía de acceso ha de ser endovenosa y periférica, preferiblemente en una zona que no se haya lesionado.

○ **Temperatura ambiente**

Se debe elevar la temperatura de la habitación a 30-32 °C para reducir la pérdida de calor a través de la piel y los escalofríos del paciente.

○ **Antisepsia y antibioterapia**

La infección es un riesgo constante en estos pacientes que carecen del efecto barrera de la piel sana. Por ello, se debe aislar a los enfermos y utilizar medidas profilácticas como guantes o mascarillas con el fin de reducir la transmisión de enfermedades infecciosas. Evitar cualquier infección es una prioridad, siendo preciso intensificar las medidas asépticas. Se emplean antisépticos como nitrato de plata al 0,5% y clorhexidina al 0,05%, siendo desaconsejable la utilización de sulfadiacina argéntica (habitual en las unidades de quemados) por tratarse de un derivado de la familia de las sulfamidas, que es uno de los principales grupos farmacológicos que producen el síndrome de Lyell. Se suelen realizar cultivos de piel y de los catéteres y sondas al retirarse. La utilización de antibióticos en esta fase es controvertida y muchas unidades no los administran de forma profiláctica, procurando retirar cualquier medicamento no indispensable que esté tomando el enfermo o que pueda desarrollar reacción cruzada [7]. En caso de sepsis, se han de monitorizar los niveles plasmáticos del antibiótico debido a que la farmacocinética está alterada en estos enfermos. En estos casos, el tratamiento antibiótico debe procurar cubrir los agentes más frecuentes, como *Pseudomona aeruginosa*, *Estafilococo aureus* y gramnegativos de la flora digestiva.

○ **Nutrición**

Se ha de administrar precozmente por vía nasogástrica una nutrición enteral hipercalórica e hiperproteica para contrarrestar el estado hipercatabólico. De esta manera se compensa la pérdida de proteínas y se reduce el riesgo de aparición de

úlceras por estrés. Es frecuente recurrir a insulina intravenosa debido a que este tipo de dieta contribuye a empeorar el estado hiperglucémico habitual en estos enfermos.

### o **Cuidado de la piel**

En la piel se deben desbridar las áreas de tejido necrótico así como considerar la necesidad de realizar injertos cutáneos. Dado que la piel es la mayor barrera con el medio exterior, el riesgo de infección es alto y por ello se debe proteger desde el inicio del tratamiento. Se utilizan apósitos, gasas vaselinadas e hidrogeles, evitando vendajes compresivos y adherentes.

La utilización de injertos cutáneos convencionales (biológicos y sintéticos) requiere habitualmente transfusiones sanguíneas, fasciotomías e incluso amputaciones, demorando la recuperación del enfermo [2, 79, 158]. Muchos estudios demuestran la utilidad de xeroinjertos porcinos, aloinjertos cutáneos criopreservados o análogos de colágeno y silicona (biobrane), aunque estos últimos presentan mayor riesgo de infección [158].

Se puede aspirar el contenido de las ampollas con jeringuilla y posteriormente curarlas con eosina hidroalcohólica al 2% sin frotar. Si el enfermo presenta la piel desprendida o alguna ampolla abierta, se ha de cubrir con un apósito para evitar la contaminación y favorecer la cicatrización. Para disminuir el dolor y el edema que provocan las ampollas se aplican cremas hidratantes con corticoides a dosis bajas.

En piel sana se aplica crema hidratante, en los ojos se realizan lavados con suero fisiológico y en la boca, si hay ampollas, enjuagues antes y después de las comidas. En las comisuras de la boca y los labios se aplica vaselina estéril para evitar sequedad y grietas. En las zonas con pliegues, el secado es importante por la facilidad de maceración de la piel por el roce y el sudor.

○ **Otros cuidados y profilaxis**

Otros aspectos del tratamiento de soporte incluyen analgesia y profilaxis de úlcera péptica y trombosis venosa profunda. Los fenómenos tromboembólicos y la coagulación intravascular diseminada son causas importantes de morbimortalidad en estos pacientes, por lo que una anticoagulación eficaz mediante heparina es básica durante el tiempo que el paciente permanezca hospitalizado [129]. Se deben prevenir asimismo las escaras por presión. En caso de ser necesario se puede recurrir a hemodiálisis. Si hay alteración pulmonar pueden requerirse nebulizadores, broncodilatadores y ventilación mecánica si se produce una hipoxemia aguda.

Se debe consultar a los especialistas de los órganos lesionados para minimizar el daño y prevenir complicaciones. Dado que la mayoría de los pacientes desarrollan alteraciones oculares que pueden cronificarse y agravarse con el tiempo, es obligada la interconsulta al oftalmólogo. En el episodio agudo, es habitual que el tratamiento oftalmológico consista en la aplicación tópica de colirios lubricantes, antiinflamatorios corticoideos y antibióticos sin conservantes.

**1.5.9.1.3 Tratamiento modificador del curso de la enfermedad**

Con respecto a los medicamentos empleados, no existen recomendaciones consensuadas de qué fármacos ofrecen mayor eficacia o seguridad en estos enfermos. No disponemos de estudios randomizados y controlados sobre el tema, tan solo series de casos con resultados dispares. Los agentes más empleados son: corticoides sistémicos, inmunoglobulinas intravenosas, inhibidores del TNF-  $\alpha$ , ciclofosfamida, ciclosporina, plasmaféresis y hemodiálisis.

○ **Corticoides**

Su utilización es muy controvertida; mientras que algunos estudios destacan su eficacia para disminuir la mortalidad y limitar la extensión del daño epidérmico si se

administra precozmente [169-171], otros encuentran un incremento de la mortalidad, disminuyendo ésta tras retirar los corticoides [172-174]. Algunos autores como Rzany y Guibal publican que los corticoides no solamente no protegen sino que pueden incrementar la gravedad de la toxicodermia [175, 176].

### ○ **Inmunosupresores**

Diferentes estudios hacen referencia al tratamiento con agentes con actividad sobre las células T citotóxicas como la ciclofosfamida [177-179]; sin embargo, el hecho de que la administración sea posterior al tratamiento fallido con corticoides, hace que sea difícil valorar su eficacia real. La ciclosporina, por sus propiedades sobre las células T citotóxicas, el TNF- $\alpha$  y la apoptosis, ha sido otro agente terapéutico empleado con relativo éxito en pacientes con síndrome de Lyell, aunque con recurrencias al retirarlo [180-187].

### ○ **Plasmaféresis/hemodiálisis**

En principio puede considerarse beneficiosa pues ayuda a eliminar el fármaco nocivo y aclarar los niveles de células y mediadores inflamatorios circulantes. Al igual que con otros procedimientos terapéuticos, los datos sobre la utilización de la plasmaféresis son contradictorios. Mientras algunos autores encuentran resultados positivos al acortar la progresión de la enfermedad, otros no observan ningún efecto después de aplicar esta medida terapéutica [118, 188].

### ○ **Agentes anticitoquinas**

Existen estudios con fármacos diferentes a la ciclosporina que disminuyen la actividad de TNF- $\alpha$ . Mientras que la pentoxifilina ha sido utilizada con éxito en el tratamiento de los pacientes con síndrome de Lyell [189], el uso de la talidomida se ha relacionado con un aumento de la mortalidad de estos pacientes por incrementar, de forma paradójica, la actividad de TNF- $\alpha$  [190].

○ **Inmunoglobulinas**

En 1998, Viard y colaboradores demostraron *in vitro* que las inmunoglobulinas intravenosas interfieren en la interacción entre Fas y FasL al unirse a los receptores de Fas de los queratinocitos, inhibiendo de esta forma la apoptosis [103]. Las dosis empleadas oscilaron entre 0,2 y 0,75 g/kg/día durante 4 días sin referir efectos secundarios. Estos prometedores resultados motivaron la realización de numerosos estudios para evaluar esta nueva terapia, si bien con resultados dispares. Prins y colaboradores, en un estudio con 48 pacientes, demostraron que altas dosis (entre 0,65 y 5,8 g/kg/día de 1 a 5 días) reducían la mortalidad de los enfermos hasta el 12%, frenando la progresión de la enfermedad y acelerando la curación de las heridas [191]. En otro estudio, Trent avala el resultado beneficioso de las inmunoglobulinas al encontrar una tasa de mortalidad del 6% en 16 pacientes con NET tratados con esta terapia [192].

El retraso en la administración de las inmunoglobulinas intravenosas o la utilización de dosis bajas, han sido factores relacionados con un peor pronóstico vital. Así por ejemplo, Bachot y colaboradores no consiguieron reducir del 32% la mortalidad en pacientes con NET [162]. En otro estudio, Shortt y colaboradores comunican efectos adversos por la utilización de inmunoglobulinas a altas dosis como hiperviscosidad sanguínea, fenómenos tromboembólicos, meningitis aséptica y reacciones anafilácticas [194].

Con todo, no existen publicaciones randomizadas y controladas sobre el beneficio real de las inmunoglobulinas, siendo necesarios más estudios que evalúen mejor los efectos de esta terapia [194, 195].

#### **1.5.9.1.4 Tratamiento para acelerar la curación de la piel**

Se ha empleado oxígeno hiperbárico para acelerar la curación de la piel aunque sin beneficio aparente [196]. No hemos encontrado estudios publicados con factores de crecimiento.

#### **1.5.9.1.5 Tratamiento de secuelas**

El ojo seco es una de las principales secuelas que requiere control por parte del oftalmólogo y tratamiento lubricante tópico crónico.

En la piel puede ser necesario el empleo de fotoprotectores para tratar las zonas de hipo e hiperpigmentación. A nivel urogenital, las secuelas suelen consistir en fimosis o sinequias bulbovaginales que pueden necesitar lubricantes y tratamiento quirúrgico [197].

#### **1.5.9.1.6 Medidas para prevenir recurrencias**

Las recurrencias del síndrome de Lyell con una nueva exposición al fármaco causante, o a otros fármacos químicamente relacionados, son relativamente frecuentes. Por ello, se tiene que evitar la exposición a estos agentes farmacológicos y avisar a los familiares, ya que tienen más riesgo de sufrir esta patología.

### **1.5.9.2 Tratamiento oftalmológico**

Todos los pacientes deben ser sometidos a revisiones oftalmológicas desde el inicio del cuadro. La gravedad inicial de la afectación ocular puede guardar relación con la aparición y gravedad de las secuelas, aunque éstas pueden desarrollarse también en pacientes sin daño ocular durante la fase aguda.

Al igual que con el tratamiento sistémico, no hay ningún fármaco u otras medidas terapéuticas que hayan demostrado prevenir significativamente la aparición de secuelas a largo plazo. Son necesarios estudios prospectivos y controlados en los que

se evalúe la eficacia de la membrana amniótica y de fármacos inmunomoduladores, sistémicos y/o tópicos, que puedan disminuir la gravedad del daño ocular agudo y el riesgo de complicaciones tardías.

### **1.5.9.2.1 Tratamiento médico**

De forma diaria, se deben limpiar los fondos de saco para impedir la formación de sinequias o liberar las que se estén formando. Se recomienda evitar colirios antibióticos, antiinflamatorios y lubricantes que tengan conservantes para minimizar el daño yatrogénico sobre la superficie ocular. La mayoría de pacientes va a requerir tratamiento lubricante crónico tópico debido a las secuelas en la superficie ocular.

Los corticoides sistémicos y tópicos no han demostrado disminuir las complicaciones oculares [135], como tampoco el uso de las inmunoglobulinas intravenosas [136].

### **1.5.9.2.2 Tratamiento quirúrgico: trasplante de membrana amniótica**

En los últimos años, se han publicado diversos casos de patologías de la superficie ocular tratados con membrana amniótica, incluyendo la afectación ocular de la fase aguda del síndrome de Lyell, con resultados esperanzadores [5, 6, 198, 199].

De Rötth utilizó membrana amniótica por primera vez en oftalmología en 1940 para la reparación de defectos conjuntivales, aunque fue a partir de 1990 cuando esta técnica se desarrolló de forma considerable [200-202].

La membrana amniótica y el corion forman las membranas ovulares (Figura 8). En la gestación a término, el corion recubre toda la cavidad uterina a excepción de la placenta, con cuyo borde se continúa. La membrana amniótica recubre la parte interna del corion, la superficie fetal de la placenta y el cordón umbilical. Las membranas juegan un importante papel en el desarrollo fetal [203].

Histológicamente, la membrana amniótica está constituida por un epitelio formado por una sola capa de células cuboideas, una membrana basal y una matriz estromal compuesta por un estrato compacto, una capa de fibroblastos y una capa esponjosa (Figura 9) [204, 205].

La utilidad terapéutica de la membrana amniótica se deriva de sus propiedades mecánicas y, sobre todo, biológicas. El epitelio produce varios factores de crecimiento como el factor de crecimiento de hepatocitos, el factor de crecimiento transformante, el factor de crecimiento epitelial y el factor de crecimiento de queratocitos [206]. Algunos de estos factores actúan como citoquinas a nivel corneal, activando la conversión de queratocitos en células más activas capaces de desplazarse al lugar de la agresión durante los procesos de reparación corneal [207].

La membrana basal es muy similar en composición a la membrana basal de la córnea. Contiene numerosos factores de crecimiento [206] y actúa como sustrato favoreciendo la migración y adhesión de las células epiteliales [208, 209]. Facilita la proliferación de las células progenitoras del epitelio corneal, promueve la diferenciación epitelial de éstas y previene la apoptosis [210, 211]. Es rica en colágeno tipo VI y ácido hialurónico que parecen estar implicados en la disminución de la cicatrización, mejorando el grado de transparencia corneal después de la agresión.

La matriz estromal tiene propiedades que reducen la formación de tejido de granulación y la cicatrización [212]. Por otro lado, favorece la supresión del factor de crecimiento transformante y la activación de los queratocitos [213]. Disminuye la neovascularización y la inflamación, y contiene varios inhibidores de proteasas y factores antivirales [214-216], siendo también rica en colágeno tipo VI y ácido hialurónico.

La membrana amniótica proporciona una barrera efectiva en los procesos de reparación de la superficie ocular, protegiendo del traumatismo palpebral e incluso de los abundantes mediadores inflamatorios presentes en la película lagrimal. Este efecto barrera contribuye también a la reducción de la inflamación que encontramos tras la implantación de este tejido.

Las aplicaciones clínicas de la membrana amniótica en oftalmología son múltiples. El trasplante de membrana amniótica (TMA) es el procedimiento de elección para cubrir el estroma corneal y la esclerótica expuestos tras una quemadura y como protección de injertos corneales [217, 218]. Ha sido empleado en el tratamiento de defectos epiteliales persistentes [219, 220], deficiencia limbal inducida por 5-fluoracilo en cirugías de glaucoma [221], úlceras estériles [222, 223], úlceras neurotróficas [224], queratopatía en banda [220] y queratopatía bullosa [225]. La membrana amniótica ha sido utilizada en la reconstrucción de defectos conjuntivales tras quemaduras graves [226, 227], en cirugías de pterigión primario o recurrente [228], en cirugías de pterigión recurrente con simbléfaron [229], en la cirugía del entropión [230] y conjuntivocalasia [231]. Ha sido también utilizada en la reconstrucción conjuntival de pacientes con penfigoide ocular cicatricial [232], pacientes con síndrome de Stevens-Johnson [233] y en las oclusiones del canalículo lagrimal en pacientes con ojo seco grave.

La membrana amniótica se ha utilizado también como sustrato para cultivar células del epitelio corneal y conjuntival [234, 235]. La expansión de células epiteliales ha sido realizada tanto en membrana amniótica desprovista de epitelio [234], como sobre membrana amniótica intacta [236].

### **1.5.9.2.3 Tratamiento quirúrgico: trasplante limbal**

El trasplante de limbo está indicado en aquellos casos en los que existe una conjuntivalización del epitelio corneal y no se regenera un epitelio con características fenotípicas corneales por insuficiencia de las células madre limbales [237, 238]. El trasplante limbal es la única técnica que incluye células madre limbales. Debe realizarse en fases posteriores de la reparación, cuando disminuyen los procesos inflamatorios [239]. El tejido trasplantado se puede obtener del mismo paciente (trasplante autólogo) o de otra persona (trasplante heterólogo), que puede ser donante vivo, con mayor o menor compatibilidad HLA, o procedente de cadáver, aprovechando el anillo limbal que se desecha tras la queratoplastia (Figura 10) [240]. Cuando no es posible el trasplante autólogo, y al estar el tejido trasplantado en contacto con tejidos vascularizados, es aconsejable buscar un familiar directo con la mayor compatibilidad HLA posible con el fin de reducir el riesgo de rechazo inmunológico [243].

### **1.5.9.2.4 Tratamiento quirúrgico: trasplante corneal**

En los casos en los que existe afectación limbal y opacidad corneal asociada, es necesario practicar una queratoplastia penetrante y un trasplante de limbo. En estos casos, se desaconseja realizar estas técnicas de forma simultánea, siendo preferible rehabilitar primero la superficie ocular mediante el trasplante de limbo y posteriormente proceder con la queratoplastia. Ambas técnicas pueden combinarse con la realización de un TMA.

## *2. Hipótesis y objetivos*

---



Las secuelas oculares del síndrome de Lyell representan un importante problema sociosanitario. El mejor conocimiento de la fisiopatología de la enfermedad y de los mecanismos de regeneración tisular ha variado considerablemente el enfoque terapéutico de estos pacientes. Por otro lado, el tratamiento con TMA de la afectación ocular en la fase aguda ha mejorado significativamente el pronóstico funcional en estos casos. En consonancia con esta línea, la hipótesis de nuestro trabajo sostiene que el tratamiento con TMA durante la fase aguda del síndrome de Lyell disminuye las alteraciones patológicas que se producen en la superficie ocular y por tanto las secuelas a largo plazo en los pacientes.

Aunque hemos encontrado numerosas publicaciones sobre la fisiopatología y el enfoque terapéutico de estos pacientes, sorprende descubrir que existen pocos estudios histopatológicos en función del grado de afectación y evolución de la superficie ocular. No hemos encontrado ningún trabajo en la literatura que estudie las características morfológicas y morfométricas de las células epiteliales de la córnea y la conjuntiva, ni del grado de retracción del estroma conjuntival en la fase crónica de la enfermedad. En este sentido, este trabajo aporta los primeros resultados en este campo.

La presente tesis doctoral pretende analizar las alteraciones de la superficie ocular de los pacientes con síndrome de Lyell y, al mismo tiempo, estudiar su evolución en función de la gravedad de la afectación ocular en la fase aguda y del tratamiento ocular aplicado, buscando elementos clínicos y analíticos que puedan ejercer como factores predictivos de secuelas posteriores. Para ello, se han propuesto los siguientes objetivos:

1. Establecer las medidas terapéuticas básicas en el manejo inicial de los pacientes con síndrome de Lyell.

## 2. Hipótesis y objetivos

2. Determinar la importancia de la exploración de la superficie ocular en la fase aguda de la enfermedad.
3. Analizar la afectación de la superficie ocular en relación con el tipo de agente terapéutico responsable, la afectación mucocutánea durante la fase aguda y el tratamiento sistémico aplicado durante la misma.
4. Identificar los elementos clínicos que se comporten como factores de riesgo para el desarrollo de secuelas oculares.
5. Estudiar la evolución de los diferentes parámetros clínicos y de laboratorio en función de la afectación ocular en la fase aguda.
6. Determinar el valor predictivo de la retracción conjuntival, medida mediante el borramiento de los pliegues lacunares, en relación con la aparición de las secuelas oculares.
7. Estudiar las características morfológicas y morfométricas de las células epiteliales de la córnea y la conjuntiva, y su relación con el grado de afectación ocular.
8. Evaluar los efectos del TMA precoz en la evolución clínica de estos pacientes.
9. Definir pautas de actuación terapéutica en función del daño ocular en la fase aguda.

### *3. Pacientes, material y método*

---



### *3.1 Diseño del estudio*

---

Este trabajo ha sido diseñado para estudiar la evolución de los cambios anatomopatológicos y las repercusiones funcionales que se producen en la superficie ocular de pacientes con síndrome de Lyell en relación con la gravedad del cuadro clínico y los tratamientos utilizados.

En el estudio fueron incluidos pacientes con síndrome de Lyell de etiología farmacológica, con una afectación cutánea superior al 30% de la superficie corporal y con clínica ocular durante la fase aguda de la enfermedad. La afectación de la conjuntiva o del borde palpebral fue la condición necesaria para la inclusión en este estudio. Se consideró criterio de exclusión cualquier enfermedad previa de la superficie ocular o de los párpados, así como cualquier tratamiento tópico (incluidas lágrimas artificiales) anterior al inicio del cuadro clínico.

La captación de pacientes se llevó a cabo entre los años 2002 y 2007. Dos pacientes con glaucoma crónico fueron excluidos así como un paciente inicialmente incluido en el estudio por desplazarse a otra localidad. Dos pacientes tratados con TMA durante la fase aguda tampoco fueron incluidos por la imposibilidad de realizarles un estudio preoperatorio debido a la gravedad del estado general. Finalmente, un total de 14 pacientes de los reclutados completaron el estudio.

Se establecieron dos grupos de pacientes según el tratamiento realizado:

- Grupo con tratamiento convencional: compuesto por pacientes con lesiones oculares leves, moderadas y graves en la fase aguda que fueron tratados con terapia convencional.

### 3. Pacientes, material y método

- Grupo con tratamiento quirúrgico: compuesto por pacientes con lesiones oculares severas en la fase aguda que fueron tratados con TMA.

En el grupo de pacientes que recibió tratamiento convencional, el estudio se inició en la primera visita a la consulta de oftalmología una vez finalizada la fase aguda ( $14,3 \pm 5,8$  días tras el diagnóstico del síndrome). Este grupo comprendió 22 ojos de 11 pacientes (7 mujeres y 4 hombres).

En el grupo de pacientes tratados con TMA, el análisis se realizó antes y después de la cirugía ( $6,2 \pm 1,6$  días tras el diagnóstico del síndrome). Este grupo estuvo formado por 5 ojos de 3 enfermos (2 mujeres y 1 hombre).

El grado de afectación ocular durante la fase aguda de la enfermedad fue clasificado como leve, moderado y grave, siguiendo la clasificación de Power (Tabla 1). Los pacientes con sensación de quemazón, hiperemia conjuntival, quemosis, eritema palpebral y exudación purulenta que mejoraron con tratamiento convencional en menos de una semana fueron clasificados como casos leves. Los pacientes con un grado de fotofobia que les impedía abrir los ojos, conjuntivitis pseudomembranosa, defectos epiteliales conjuntivales o corneales que necesitaron tratamiento convencional durante más de una semana fueron considerados como moderados. Por último, los pacientes que experimentaban dolor e imposibilidad de abrir los ojos, intensa fotofobia, infiltrados corneales, retracción conjuntival, ampollas y necrosis difusa en la piel del párpado fueron clasificados como pacientes con afectación grave [135].

En ambos grupos se estudió de forma prospectiva la evolución histológica y funcional de la superficie ocular durante un año, realizándose exploraciones oftalmológicas completas mediante lámpara de hendidura, estudios de la función lagrimal mediante distintos test clínicos y de laboratorio, estudios anatomopatológicos

### 3. Pacientes, material y método

mediante la realización de citología de impresión y biopsia conjuntival (esta técnica solamente en casos seleccionados), y la evaluación de la retracción conjuntival mediante el estudio del borramiento de los pliegues lacunares. En el caso de los pacientes que recibieron tratamiento convencional, el estudio se inició un mes después de la fase aguda de la enfermedad, repitiéndose la misma batería de pruebas en los meses 6 y 12 del seguimiento. En el caso de los pacientes tratados con TMA durante la fase aguda, el estudio se realizó antes del tratamiento quirúrgico y 3, 6, 9 y 12 meses después de éste.

Un grupo control sin patología de la superficie ocular compuesto por 33 sujetos sanos, 24 mujeres y 9 hombres con una edad media de  $60 \pm 8$  años, se utilizó como referencia para la comparación de los principales datos estudiados.

#### *3.2 Pacientes*

---

En la selección de pacientes, técnicas aplicadas y manejo de las muestras en este trabajo se cumplieron las normas nacionales e internacionales para estudios clínicos (Declaración de Helsinki sobre investigación biomédica en humanos) avaladas por el comité ético del hospital. Cada paciente que accedió a participar firmó un consentimiento informado tras una explicación de los riesgos y posibles efectos secundarios relacionados con las pruebas diagnósticas y terapéuticas practicadas durante su realización.

Los pacientes con síndrome de Lyell fueron tratados en unidades de cuidados intensivos de diferentes hospitales. Salvo los pacientes a los que se practicó el TMA, el resto fueron incluidos en este trabajo una vez resuelta la fase aguda del síndrome, variando el inicio del estudio en función de la gravedad del cuadro.

A pesar de su diversa procedencia, el tratamiento oftalmológico durante la fase aguda del síndrome fue muy similar en todos los pacientes y consistió en lavados profusos con suero fisiológico, eliminación de restos necróticos, lubricantes, ungüento de oxytetraciclina 1% (Terramicina<sup>®</sup>, Pfizer, Madrid, España), dexametasona tópica (Maxidex<sup>®</sup>, Alcon Cusí, S.A. Barcelona, España) y cicloplégico. El tratamiento tópico con dexametasona y oxitettraciclina se usó en diferentes dosis durante 1 a 3 semanas según la gravedad. Se utilizaron lágrimas artificiales sin conservantes a lo largo del estudio.

### 3.2.1 Pacientes del grupo con tratamiento convencional

Los pacientes de este grupo fueron reclutados entre enero del 2002 y diciembre del 2006. Se estudiaron 22 ojos de 11 pacientes (7 mujeres y 4 hombres) con un rango de edad comprendido entre los 12 y 53 años (edad media  $34 \pm 15$  años).

En la mayoría de los casos, el síndrome se desarrolló en las primeras tres semanas tras instaurar el tratamiento responsable, especialmente entre la primera y segunda semana. En todos los casos, el cuadro dérmico fue precedido por pródromos inespecíficos de varios días de duración. En general, la afectación cutánea dañó cabeza, tórax y extremidades. Todos los pacientes presentaron lesiones en distintas mucosas (oral, conjuntival, nasal, urogenital y rectal). Siete pacientes no presentaron complicaciones importantes y comenzaron a mejorar a partir de los 8-10 días, mientras que cuatro pacientes presentaron una extensa afectación de la superficie corporal, estando muy comprometida la función de barrera de la piel.

La afectación ocular durante la fase aguda fue la norma en los pacientes de nuestro estudio. Atendiendo a la clasificación de Power, la afectación fue leve en 3 pacientes, moderada en 5 y grave en otros 3.

Todos los pacientes ingresaron en la unidad de cuidados intensivos (UCI) donde siguieron el protocolo clínico aplicado a los grandes quemados, permaneciendo ingresados en esta unidad el tiempo que duró la fase aguda, que fue de  $14,3 \pm 5,8$  días de media. Tres pacientes recibieron inmunoglobulinas intravenosas y dos pacientes corticoides sistémicos. Una vez resuelta la fase aguda los pacientes fueron derivados al servicio de oftalmología, iniciándose a continuación el estudio.

La evaluación clínica se llevó a cabo en los meses 1, 6 y 12 después de la fase aguda de la NET.

### 3.2.2 Pacientes del grupo con tratamiento quirúrgico

Entre enero de 2005 y diciembre de 2007 se reclutaron 3 pacientes con síndrome de Lyell (2 mujeres y 1 hombre) con lesiones graves en 5 ojos, según la clasificación de Power [135]. La edad media de los pacientes fue de  $41,3 \pm 19,3$  años, con un rango entre 19 y 54 años.

En estos pacientes, el síndrome se produjo a lo largo de la primera semana de instaurar el tratamiento responsable. Todos los pacientes presentaron afectación de mucosa oral y urogenital, y una afectación grave de la superficie ocular. El tratamiento se realizó en la UCI, donde se aplicaron medidas de soporte vital y se retiraron los fármacos que no fueran indispensables. Uno de los pacientes fue tratado con inmunoglobulinas por vía intravenosa, otro con corticoides sistémicos y otro únicamente con medidas de soporte vital.

El TMA se realizó durante la fase aguda, a los  $6,2 \pm 1,6$  días de media desde el inicio de la enfermedad. En un paciente se realizó el TMA en un ojo, siendo el otro ojo tratado con terapia convencional por presentar lesiones de menor gravedad. En los otros dos pacientes, el TMA se llevó a cabo en la misma sesión quirúrgica en ambos ojos. La evaluación clínica se realizó previamente al TMA y posteriormente en los meses 3, 6, 9 y 12 tras la intervención quirúrgica.

### **3.3 Material y método**

---

En la unidad de ojo seco de nuestro servicio se realizó un protocolo clínico completo a los pacientes de los dos grupos y a los sujetos del grupo control, que incluyó en todos los casos la historia clínica pormenorizada, la agudeza visual, la presión intraocular mediante tonometría de Perkins, un examen completo con lámpara de hendidura, pruebas clínicas, pruebas de laboratorio y pruebas histopatológicas.

#### **3.3.1 Pruebas clínicas y de laboratorio**

Las pruebas clínicas y de laboratorio nos permiten diagnosticar el estado de la superficie ocular y de la película lagrimal. Los exámenes de la superficie ocular consistieron en evaluar la película lagrimal y estudiar el epitelio de esta superficie mediante citología de impresión conjuntival y corneal.

Se realizaron la prueba de Schirmer, el BUT, la tinción con colorantes vitales como fluoresceína y rosa de Bengala, la cuantificación del menisco lagrimal, el borramiento de los pliegues lacunares, la osmolaridad lagrimal y la cristalización lagrimal [20].

##### **3.3.1.1 Prueba de Schirmer.**

La prueba de Schirmer mide la cantidad de secreción lagrimal. Esta prueba fue realizada sin anestesia, colocando una tira de papel de filtro Whatman 41, de un tamaño de 35x5 milímetros (mm), en el tercio lateral del párpado inferior con 5 mm dentro del fondo de saco conjuntival y el resto colgando por fuera del párpado inferior. El paciente permaneció con los ojos abiertos, parpadeando normalmente, en una habitación débilmente iluminada. La prueba se realizó en ambos ojos a la vez,

midiendo después de 5 minutos la parte externa humedecida (Figura 11 A). Esta prueba fue repetida 3 veces seguidas y, aunque el diagnóstico clínico se debe basar en el estudio independiente de las 3 determinaciones, para el estudio estadístico hemos realizado la media de los 3 valores.

Como criterio diagnóstico, consideramos que el paciente presentó por debajo de 4 mm una sequedad ocular grave; entre 5 y 7 mm, una sequedad moderada; entre 8 y 10 mm, una sequedad ligera y por encima de los 10 mm la secreción lagrimal se consideró normal [20].

#### **3.3.1.2 Tiempo de ruptura de la película lagrimal.**

El tiempo de ruptura de la película lagrimal (BUT) es una medida de la inestabilidad de la lágrima y se determina midiendo el tiempo transcurrido entre el último parpadeo completo y la aparición de las primeras manchas negras debidas a la desecación corneal (Figura 11 B). Para su valoración se instiló una gota de fluoresceína al 0,5% en el fondo de saco conjuntival de cada ojo y se observó con luz azul cobalto en la lámpara de hendidura. Se realizaron tres estimaciones seguidas, calculándose la media en cada ojo para el estudio estadístico. Un tiempo de ruptura superior a 10 segundos se consideró normal, entre 9 y 7 segundos la película lagrimal se valoró como ligeramente inestable, entre 6 y 4 segundos moderadamente inestable y por debajo de 4 segundos muy inestable [19, 20].

#### **3.3.1.3 Tinción con rosa de Bengala.**

La tinción con rosa de Bengala se utilizó para la detección de alteraciones epiteliales en conjuntiva y córnea. Se instiló una gota de rosa de Bengala al 1% en el fondo de saco. A los 30 segundos se lavó con suero salino y se exploró el ojo con la lámpara de hendidura, buscando áreas de tinción en el epitelio córneo-conjuntival

(Figura 11 C). De acuerdo con Van Bijsterveld (1969), se graduó la intensidad del punteado marcando con un máximo de 3 cruces para cada una de las 3 áreas a estudiar: trígono interpalpebral nasal, córnea y trígono interpalpebral temporal resultando una escala total de 0 a 9 cruces. Los ojos con más de 7 cruces presentan afectación ocular grave; con 7 y 6 cruces, afectación moderada; con 5 y 4 cruces, leve y menos de 4 cruces se consideran valores normales.

#### **3.3.1.4 Cuantificación del menisco lagrimal.**

La técnica más asequible en clínica para cuantificar el menisco lagrimal es medir su altura en el centro del párpado inferior (Figura 11D). Para ello se necesita una lámpara de hendidura con gran aumento (40x) y un ocular milimetrado. Se consideran normales aquellos valores superiores o iguales a 0,5 mm.

#### **3.3.1.5 Borramiento de los pliegues lacunares.**

Clásicamente, la retracción conjuntival se ha determinado en la práctica clínica evaluando la profundidad de los fondos de saco inferiores; sin embargo, la medición del borramiento de los pliegues lacunares es una valoración más objetiva. El grado de retracción conjuntival es fácilmente cuantificable midiendo el grado de abducción en que se borran los pliegues lacunares. Éstos se forman en la superficie conjuntival del ángulo interno. Se distinguen tres pliegues lacunares: plicobulbar (pliegue 1), formado entre la conjuntiva bulbar y la plica semilunar, carúnculopectal (pliegue 2), formado entre la plica semilunar y la carúncula, y dermocaruncular (pliegue 3), formado entre la carúncula y la piel.

La instilación de fluoresceína sódica y la observación con luz azul cobalto favorecen su visualización (Figura 12). En condiciones normales, los tres pliegues lacunares son visibles en posición primaria de la mirada y se mantienen así hasta

abducciones extremas del ojo (60°). El borramiento o desaparición precoz de estos pliegues en relación con la abducción del ojo ha sido relacionado con la gravedad del síndrome de sequedad ocular y con el estado de retracción de la mucosa conjuntival. Los pliegues lacunares desaparecen con menos grados de abducción cuanto mayor es la gravedad del cuadro clínico de ojo seco y mayor es el grado de retracción de la conjuntiva. La graduación se realiza indicando al paciente que mire hacia ambos lados, anotando el grado de abducción en que se borran los distintos pliegues lacunares. La medición se hace para cada ojo por separado. Esta técnica permite cuantificar fácilmente la retracción conjuntival y evaluar su progresión [242, 243].

#### **3.3.1.6 Osmolaridad de la lágrima.**

La osmolaridad de la lágrima viene determinada por el número de moles de partículas osmóticamente activas por litro de lágrima (mOsm/litro). Es una característica dependiente de la concentración iónica y, por lo tanto, del incremento de la concentración de cloruro sódico en la lágrima. El aumento de la osmolaridad lagrimal puede ser detectado en los estados iniciales de la enfermedad, antes incluso de que la hiposecreción lagrimal sea clínicamente evidente.

La cantidad de lágrima necesaria para esta medición es sólo de 2 microlitros y se extrae del fondo de saco conjuntival mediante un tubo capilar (Figura 13), depositando la lágrima obtenida en frascos. La evaporación de la lágrima durante la recolección se evitó taponando los frascos y colocándolos en un lecho de hielo. Las muestras fueron medidas en un aparato Micro Osmometer modelo-3MO, expresadas en mOsm/litro. El valor normal de osmolaridad está por debajo de 310 mOsm/l. Los pacientes con sequedad ocular leve tienen un valor inferior a 320 mOsm/l. Los pacientes con ojo seco moderado hasta 330 mOsm/l y, por encima de 340 mOsm/l la sequedad se considera grave [20, 244]. Otros autores no gradúan la enfermedad,

considerando sólo que valores superiores a 312 mOsm/l son compatibles con el diagnóstico de ojo seco [245].

#### **3.3.1.7 Cristalización lagrimal.**

La cristalización de los componentes de la lágrima, por desecación sobre un portaobjetos, adopta una imagen de arborización cuya forma varía según la concentración de proteínas y electrolitos de la lágrima, siendo un índice de calidad y estabilidad lagrimal. La lágrima se obtuvo del fondo de saco conjuntival mediante un tubo capilar, depositando una pequeña gota sobre un portaobjetos. A temperatura ambiente la cristalización se produce en un plazo de 5 a 10 minutos. Posteriormente se observó con un microscopio óptico.

Rolando estableció en 1984 una escala de medición dividida en 4 grados. El grado I muestra una imagen de arborización uniforme en forma de hojas de helecho que ocupan completamente el campo de observación, sin espacio entre las hojas (Figura 14 A). El grado II presenta una estructura semejante al tipo I, pero las hojas son más pequeñas, menos ramificadas y más separadas, dejando espacios vacíos entre estas hojas (Figura 14 B). El grado III muestra una cristalización en hojas muy pequeñas, incompletas y muy separadas. Las arborizaciones son raras, incluso ausentes, llegando a aparecer cristales y existiendo grandes espacios libres (Figura 14 C). El grado IV no presenta cristalización, sólo se observa una estructura amorfa constituida por granos dispersos y la presencia de detritus (Figura 14 D). Los grados I y II son considerados normales, mientras que los grados III y IV son patológicos. Otros autores consideran el grado I normal, el grado II ligeramente alterado, el grado III sería característico del ojo seco moderado y el grado IV se observaría en casos de ojo seco grave [19].

### 3.3.2 Pruebas histopatológicas

Las pruebas histopatológicas incluidas en este trabajo fueron la citología de impresión y la biopsia conjuntival.

#### 3.3.2.1 Citología de impresión

La citología de impresión es un método de biopsia no invasiva que recoge la capa más superficial de las células epiteliales, ofreciéndonos información topográfica de los diferentes estados de diferenciación epitelial de la superficie ocular. Permite también identificar restos celulares, filamentos, agregados de moco, células inflamatorias y células secretoras del epitelio (células caliciformes).

La citología de impresión fue obtenida previa anestesia tópica de la superficie ocular con una gota de anestésico (Colircusí anestésico doble<sup>®</sup>, Alcon Cusí, S.A. Barcelona) instilada en el fondo de saco conjuntival. Las muestras se recogieron sobre tiras de papel Millipore de 5x10 mm de tamaño (HAWP304, Millipore Corp., Bedford, MA), con una esquina en pico para poder establecer una correcta orientación. La tira de papel se aplicó sobre el área de la superficie ocular seleccionada, haciendo una ligera presión con la punta de las pinzas durante unos 3-4 segundos (Figura 15). Se tomaron muestras de conjuntiva y área limbocorneal. Las muestras conjuntivales se cogieron a 5-7 mm del limbo corneal. Las áreas conjuntivales estudiadas fueron: conjuntiva bulbar superior, conjuntiva bulbar interpalpebral, conjuntiva bulbar inferior y conjuntiva palpebral inferior. Aunque los parámetros citológicos son diferentes en las cuatro áreas conjuntivales estudiadas, se utilizó la media de las cuatro determinaciones para el estudio estadístico. Las muestras limbocorneales se obtuvieron mediante una toma centrada en el cuadrante superotemporal de cada ojo.

### 3. Pacientes, material y método

Las tiras de papel con las muestras se colocaron sobre un portaobjetos para su identificación. Se fijaron con etanol al 96 % durante 10 minutos y la tinción se realizó con PAS-hematoxilina. Las muestras fueron deshidratadas en grados ascendentes de etanol, aclaradas en xileno, y fijadas permanentemente en Entellan resin (Merck, Darmstad, Germany) de acuerdo con el protocolo de Locquin y Langeron (1985) modificado por Rivas (Tabla 3) [246], observándose después la muestra con microscopio óptico (Figuras 16 a 18). El personal que analizó posteriormente las muestras desconocía la procedencia de las citologías. Los estudios cuantitativos de las muestras se realizaron sobre una cuadrícula calibrada de 40 aumentos. La densidad media celular se obtuvo contando 10 áreas al azar. Para el estudio morfométrico se trabajó sobre fotografías de 10x15 cm de tamaño. Se empleó, para su cuantificación, un equipo de análisis de imagen compuesto por un microscopio Nikon Ophtiphot-2 dotado de equipo fotográfico Microflex-DX.

**Tabla 3.** *Tinción PAS-hematoxilina según el protocolo de Locquin y Langeron modificado por Rivas et al.*

Lavado en agua destilada	5 min
Acido periódico 1 %	10 min
Lavado en agua destilada	5 min
Reactivo de Schiff puro	3 min
Lavado en agua corriente	5 min
Hematoxilina de Harris	2 min
Lavado en agua corriente	5 min
Etanol 96 %	2 min
Etanol 96 %	2 min
Etanol 100 %	2 min
Etanol 100 %	2 min
Xilol	2 min
Xilol	5 min

### 3. Pacientes, material y método

El criterio utilizado para el diagnóstico en la citología limbocorneal se basó en la forma y tamaño de las células, la separación entre ellas, su tamaño nuclear, la tinción del citoplasma, las alteraciones nucleares y la relación núcleo-citoplasma (N:C). También se analizó la conjuntivalización corneal mediante la presencia de células caliciformes en las muestras corneales. En la citología conjuntival se estudiaron características como tamaño celular, tamaño nuclear, alteraciones nucleares y la relación N:C de las células epiteliales, así como la densidad de células caliciformes. El criterio utilizado para valorar el grado de alteración celular fue la clasificación de metaplasia escamosa propuesta, en 2003, por Murube y Rivas [241] para las células limbocorneales (Tabla 4, Figuras 19 a 21) y conjuntivales (Tabla 5, Figuras 22 a 25). Estos autores consideran 5 grados patológicos de metaplasia celular y 1 grado normal.

**Tabla 4.** *Características generales de las células limbocorneales según la clasificación de la metaplasia escamosa de Murube y Rivas (2003).*

<b>Grado 0</b>	Las células limbocorneales tienen un tamaño de unos 300-350 micras <sup>2</sup> , presentando una relación N:C de 1:3. El citoplasma muestra una marcada tinción eosinófila y no presentan alteraciones nucleares. En la citología de impresión presentan un aspecto en sábana perfectamente compactadas unas con otras.
<b>Grado 1</b>	Las células limbocorneales presentan un tamaño de entre 350-400 micras <sup>2</sup> y una relación N:C de 1:4. La tinción del citoplasma es eosinófila y no presentan alteraciones nucleares salvo algunos núcleos serpentiformes. Las células permanecen con frecuencia unidas pero pueden aparecer algunos claros en la citología de impresión.
<b>Grado 2</b>	El tamaño celular es de entre 500-1000 micras <sup>2</sup> y la relación N:C de entre 1:6 a 1:10. En la citología, las células se encuentran moderadamente separadas. Presentan una tinción eosinófila del citoplasma y ocasionalmente podemos encontrar algunas células binucleadas y serpentiformes.
<b>Grado 3</b>	El tamaño celular oscila entre 1000 y 1800 micras <sup>2</sup> y la relación N:C es de entre 1:11 a 1:17. Las células frecuentemente están separadas. Presentan una tinción metacromática del citoplasma y alteraciones nucleares como células binucleadas, serpentiformes y núcleos picnóticos.
<b>Grado 4</b>	Las células tienen un tamaño de entre 1800 y 2500 micras <sup>2</sup> y la relación N:C es de 1:18 a 1:25. En la citología, las células están totalmente separadas. Presentan un citoplasma basófilo y numerosas alteraciones celulares, presentando núcleos picnóticos y algunas células anucleadas. Podemos encontrar también células binucleadas y serpentiformes.
<b>Grado 5</b>	El tamaño de las células es superior a 2500 micras <sup>2</sup> y la relación N:C es mayor de 1:25. El citoplasma celular presenta una tinción basófila. La mayoría de las células presentan alteraciones en el núcleo, siendo la más frecuente la ausencia de éste.

**Tabla 5.** Características generales de las células conjuntivales según la clasificación de la metaplasia escamosa de Murube y Rivas (2003).

Grado 0	Abundantes células caliciformes (más de 400 células/mm <sup>2</sup> ), con citoplasma PAS-positivo. Las células epiteliales conjuntivales son pequeñas (200-300 micras <sup>2</sup> ), con una relación N:C de 1:2 a 1:3. Las células conjuntivales tienen un citoplasma eosinófilo y están perfectamente agrupadas. Los núcleos son redondos y no muestran alteraciones.
Grado 1	La densidad de células caliciformes es algo menor (400-300 células/mm <sup>2</sup> ), con citoplasma PAS-positivo. Las células epiteliales conjuntivales muestran un ligero aumento de tamaño (200-350 micras <sup>2</sup> ) y una relación N:C de 1:3 a 1:4. Las células presentan un citoplasma eosinófilo y no manifiestan alteraciones nucleares. Aunque siguen manteniendo su disposición en placas agrupadas, podemos encontrar algunos espacios intercelulares.
Grado 2	La densidad de células caliciformes está más reducida (300-200 células/mm <sup>2</sup> ) y el citoplasma es PAS-positivo. Las células epiteliales están moderadamente aumentadas de tamaño (350-500 micras <sup>2</sup> ), con una relación N:C de 1:5. El citoplasma celular es eosinófilo y ocasionalmente encontramos células binucleadas.
Grado 3	La densidad de las células caliciformes es menor (200-50 células/mm <sup>2</sup> ), con citoplasma PAS-positivo pero más suave. Las células epiteliales son mas grandes (500-900 micras <sup>2</sup> ) y su relación N:C es de 1:10. Estas células están frecuentemente separadas, con un citoplasma metacromático y se pueden encontrar distintas alteraciones nucleares (células binucleadas y núcleos picnóticos).
Grado 4	Las células caliciformes están muy disminuidas (50-10 células/mm <sup>2</sup> ) y su citoplasma es PAS-negativo. Las células epiteliales son muy grandes (900-1600 micras <sup>2</sup> ) y su relación N:C es de 1:20. Estas células están casi siempre aisladas, presentan un citoplasma basófilo, cierto grado de queratinización y frecuentes alteraciones nucleares.
Grado 5	Las células caliciformes están prácticamente ausentes (<10 células/mm <sup>2</sup> ). Las células epiteliales de la conjuntiva son muy grandes (más de 1600 m <sup>2</sup> ) y su relación N:C de alrededor 1:30. Las células están muy aisladas y su citoplasma es basófilo, presentando importante queratinización y alteraciones nucleares.

#### 3.3.2.2 Biopsia conjuntival

En los casos en los que se practicó, la biopsia se realizó con anestesia tópica de la superficie ocular con anestésico doble (Colircusí anestésico doble<sup>®</sup>, Alcon Cusí, S.A. Barcelona) instilada en el fondo de saco conjuntival. El tamaño de la muestra limbal fue aproximadamente de 2 mm<sup>2</sup> (Figura 26).

El procesamiento de las muestras biopsiadas siguió el protocolo habitual del laboratorio de anatomía patológica del hospital, excepto en la fijación, en la que para poder estabilizar la capa de mucina de la película lagrimal, ésta se realizó en glutaraldehído al 1,5 % con bromuro de hexadeciltrimetilamonio durante dos horas a temperatura ambiente y en tampón fosfato. Posteriormente, se realizó una segunda fijación en glutaraldehído al 1 % con ácido tánico al 1 % en el mismo tampón durante una hora a temperatura ambiente y, por último, una tercera fijación en tetraóxido de osmio al 1 % en tampón Palade durante una hora a 4 °C. Después de esto, se deshidrataron en concentraciones crecientes de acetona (30, 50, 70, 90 y 100 %) y óxido de propileno. El medio de contraste consistió en una solución de acetato de uranilo al 2 % añadido a la acetona al 70 %, proporcionando un mayor contraste a las membranas del tejido. La inclusión se realizó en Araldita (Durcupan-Ciba). Se inició con óxido de propileno y a continuación se mezcló el óxido de propileno con Araldita I en proporciones 3:1, 2:2 y 1:3. Después, se realizaron dos pasos en Araldita I y otros dos en Araldita II.

Hasta el paso de óxido de propileno más Araldita I (3:1) todos los pasos se efectuaron en el frigorífico a 4°C, desde este paso hasta el primero de los pasos en Araldita I sola, se realizaron a temperatura ambiente y el resto en estufa a 50°C. Las Aralditas se prepararon a partir de diferentes componentes en el orden y proporción que aparecen en la tabla 6.

### 3. Pacientes, material y método

Las muestras se endurecieron incluidas en cápsulas de gelatina, desecadas previamente por calor a 37 °C durante dos días y a 70°C durante una hora. Las muestras se recubrieron con Araldita II y se introdujeron en la estufa a 70°C durante tres días.

**Tabla 6.** *Preparación de las Aralditas.*

Compuesto	Color	Producto	Araldita I	Araldita II
B	Azul	Endurecedor	10 ml	10 ml
C	Amarillo	Acelerador	-	0,4 ml
D	Verde	Plastificador	0,15 ml	0,15 ml
AM	Rojo	Resina Epoxi	10 ml	10 ml

El seccionamiento de las muestras se realizó en un ultramicrotomo modelo Reichert-Jung, Ultracut E. Los cortes histológicos para el estudio con microscopía óptica se obtuvieron de un grosor aproximado de 2 micras y se tiñeron con azul de Richardson. Para el estudio mediante microscopía electrónica, los cortes se obtuvieron de un grosor de 70 nanómetros y se tiñeron con citrato de plomo.

El criterio para el diagnóstico de la metaplasia escamosa a nivel de biopsia conjuntival fue el propuesto por Murube y Rivas consistente en cinco grados de metaplasia escamosa y uno normal (Tabla 7) [244].

**Tabla 7.** *Grados de metaplasia escamosa para biopsia de Rivas y Murube (2003).*

<b>Grado 0</b>	Característico de las personas sanas. Las células epiteliales son pequeñas y redondas, de límites bien definidos, formando sábanas sin espacios intercelulares entre ellas, con el citoplasma eosinófilo. El núcleo es grande, con una relación núcleo-citoplasma (N:C) de 1:1 a 1:2. Las células caliciformes son abundantes (>500 células/mm <sup>2</sup> ), ovals y gruesas, con un citoplasma intensamente PAS+.
<b>Grado 1</b>	Está presente en personas sanas pero sometidas a condiciones ambientales adversas. Las células epiteliales son ligeramente mayores y más poligonales, de límites bien definidos. Aunque siguen manteniendo su disposición en placa, existen ligeros espacios intercelulares. El núcleo es menor, con una relación N:C de 1:3. El número de células caliciformes es ligeramente menor (350-500 células/mm <sup>2</sup> ).
<b>Grado 2</b>	No presenta signos clínicos pero sí síntomas leves. Las células epiteliales son mayores y poligonales. Las células se disponen con una mayor separación, dejando ligeros espacios intercelulares entre ellas. El citoplasma es eosinófilo. Las células no suelen presentar alteraciones nucleares. El núcleo es pequeño, con una relación N:C entre 1:4 y 1:5. Las células caliciformes están moderadamente disminuidas (150-350 células/mm <sup>2</sup> ), son más pequeñas, con bordes poco definidos y una tinción PAS menos intensa.
<b>Grado 3</b>	Las células epiteliales son mayores y polimorfas, con límites poco definidos y grandes espacios intercelulares entre ellas, siendo el citoplasma metacromático. Los núcleos son pequeños, generalmente multinucleados y ocasionalmente picnóticos. La relación N:C es superior a 1:6-1:9. Las células caliciformes están muy disminuidas o incluso ausentes (50-150 células/mm <sup>2</sup> ). Puede existir queratinización, que variará en intensidad.
<b>Grado 4</b>	Posee síntomas y signos clínicos graves. La superficie ocular presenta células epiteliales muy grandes y polimorfas, muy separadas entre ellas. El citoplasma es basófilo. Los núcleos son pequeños, generalmente picnóticos. La relación N:C es superior a 1:10-1:20. El número de células caliciformes es escaso (<50 células /mm <sup>2</sup> ), generalmente vacías de mucina.
<b>Grado 5</b>	Muestra síntomas y signos clínicos muy graves. Las células de la superficie ocular están aisladas, con el citoplasma queratinizado y generalmente sin núcleos. No existen células caliciformes.

*Los grados 2 y 3 son considerados patológicos pero reversibles. Los grados 4 y 5 son considerados patológicos irreversibles.*

### 3.3.3 Tratamiento quirúrgico

Un total de cinco ojos de tres pacientes precisaron una reconstrucción conjuntival mediante la realización de un TMA. La membrana amniótica se obtuvo de placentas humanas tras partos por cesárea, previa solicitud del correspondiente consentimiento informado.

Mediante distintos test serológicos se descartó en estas pacientes la presencia de enfermedades como sida, hepatitis B y C, y sífilis.

La preparación de la membrana amniótica se realizó en sala blanca en una campana de flujo laminar (Figura 27). Las membranas ovulares, corion y membrana amniótica, se separaron de la placenta limpiándose los restos hemáticos con BSS (Figuras 28 A y E). El amnios fue separado del resto del corion mediante disección roma y colocado sobre papel de nitrocelulosa con el epitelio y membrana basal hacia arriba. Este papel, junto con la membrana amniótica adherida, se cortó en trozos de 3 x 4 cm que se introdujeron en un frasco que contenía a partes iguales un medio de cultivo estéril de Dulbecco modificado (Life technologies Inc. NY) y glicerol al 50 % (Figuras 28 F y G). A este medio de cultivo se añadió una solución antibiótica-antimitótica (penicilina 50 unidades/ml, estreptomycin 50 ng/ml y anfotericina B 0.25 ng/ml) y se guardó en la nevera a una temperatura de  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta su posterior utilización. En ningún caso se utilizó membrana amniótica hasta 4 meses después de su preparación cuando una segunda prueba serológica negativa para VIH, VHB, VHC y sífilis fue obtenida de las donantes.

La cirugía con membrana amniótica se llevó a cabo con una técnica similar en todos los casos. Todas se realizaron bajo microscopio óptico en quirófano, separando la membrana amniótica del papel de nitrocelulosa (Figura 28 H). Las áreas de adherencia y retracción conjuntivales fueron liberadas y el tejido fibrótico

subconjuntival eliminado mediante disección roma. En pacientes con vascularización corneal superficial fue preciso eliminar el tejido fibrovascular superficial de la córnea previamente a la colocación del TMA (Figuras 29 A y 29 B). Una capa de membrana amniótica con el epitelio orientado hacia arriba fue suturada para cubrir toda la superficie ocular (Figuras 29 C a 29 F). La membrana amniótica se fijó mediante una sutura continua de nylon 10-0 en el área límbica y puntos sueltos de vycril 8-0 para unir la membrana amniótica a la conjuntiva bulbar, a los fondos de saco inferior y superior, y a la conjuntiva tarsal. Un anillo de simbléfaron fue colocado sobre la membrana amniótica durante 4-5 días para mantener la membrana en el fondo de saco. En todos los ojos se utilizaron piezas de membrana amniótica suturadas con puntos sueltos de vycril 8-0 para cubrir los márgenes de los párpados ulcerados después de quitar las pestañas.

Tras la cirugía se inició tratamiento con antibióticos y corticoides tópicos (Tobradex<sup>®</sup>), lágrimas artificiales sin conservantes y oxytetracyclina de acuerdo a la gravedad clínica durante 3-4 semanas. La membrana amniótica se desintegró parcialmente en todos los pacientes transcurridos 7-10 días y las suturas se retiraron a los 10-12 días después de la cirugía. En todos los casos la cirugía se realizó mediante anestesia retrobulbar con lidocaína al 2%.

#### **3.3.4 Análisis estadístico**

Aunque se trata de un estudio fundamentalmente descriptivo, los resultados de las diferentes pruebas para el estudio estadístico se recogieron y almacenaron en una base de datos. El análisis estadístico se realizó mediante el programa de procesamiento estadístico SPSS versión 11.0 para Windows. La descripción de los datos finales se realizó utilizando la media y desviación estándar, tanto para la muestra total como para

### 3. Pacientes, material y método

los grupos de personas del mismo orden de severidad de la enfermedad. Se emplearon test no paramétricos para comparar variables cuantitativas. Se usaron las pruebas de Kruskal-Wallis y ANOVA para analizar la relación entre los parámetros citológicos, el borramiento de los pliegues lacunares, el BUT y los niveles del test de Schirmer y gravedad del daño ocular. Los test de Wilcoxon y Friedman se utilizaron para analizar la evolución de estos parámetros a lo largo del estudio. El test de Mann-Whitney se utilizó para comparar estos parámetros entre los pacientes de síndrome de Lyell y los del grupo control, así como para estudiar la relación entre el borramiento de los pliegues lacunares y las secuelas oculares. Se consideraron resultados estadísticamente significativos todos aquellos que mostraron una probabilidad superior al 95% ( $p > 0,05$ ).

## *4. Resultados*

---



Los pacientes estudiados en este trabajo fueron divididos en dos grupos según el tratamiento oftalmológico que recibieron en la fase aguda del cuadro. Un grupo de pacientes recibió terapia convencional mientras que el otro grupo fue tratado con TMA. En ambos grupos se analizaron diferentes elementos relacionados con la superficie ocular a lo largo de un año de seguimiento.

### *4.1 Grupo de pacientes con tratamiento convencional*

---

#### **4.1.1 Fármacos responsables**

Todos los pacientes de este grupo presentaron un síndrome de Lyell de origen farmacológico. En 4 casos los antibióticos fueron los agentes responsables (2 sulfamidas y 2 amoxicilinas), 2 casos fueron por alopurinol, 2 casos por carbamacepina, 2 casos por fenobarbital y 1 caso por un antiinflamatorio no esteroideo (Ibuprofeno). Los agentes farmacológicos causantes se especifican en la Tabla 8.

#### **4.1.2 Cuadro clínico**

Durante la fase aguda del síndrome de Lyell, los pacientes ingresaron en la UCI, donde siguieron el protocolo clínico aplicado a los grandes quemados, permaneciendo ingresados una media de  $14,3 \pm 5,8$  días. Los pacientes que desarrollaron las lesiones cutáneas más extensas fueron los que permanecieron más tiempo ingresados.

#### 4. Resultados

En todos los casos, el cuadro clínico se desarrolló en las primeras 3 semanas después de iniciar el tratamiento responsable, especialmente en las 2 primeras semanas ( $6,0 \pm 4,1$  días de media). El tiempo medio entre el inicio de los síntomas clínicos y el ingreso hospitalario fue de  $2,4 \pm 1,1$  días.

**Tabla 8.** Drogas responsables y características clínicas de la fase aguda de pacientes con síndrome de Lyell tratados con terapia convencional.

P	S	F	E	DT	DTI	PPA	TS	DRFA	AO	AMO	AMUG	AMR
1	M	Sulfamida	12	3	2	60	de soporte	19	Moderada	+	+	-
2	M	Amoxicilina	53	7	3	35	IG iv	10	Moderada	+	-	-
3	H	Alopurinol	45	5	1	65	IG iv	24	Grave	+	+	+
4	M	Sulfamida	32	5	2	40	de soporte	7	Leve	+	+	+
5	H	Fenobarbital	28	3	4	35	de soporte	14	Leve	+	-	-
6	M	Carbamacepina	40	4	2	45	Esteroides	14	Grave	+	+	+
7	M	Fenobarbital	18	15	2	65	IG iv	16	Moderada	+	-	-
8	M	Carbamacepina	25	3	4	30	de soporte	12	Moderada	+	-	-
9	M	Ibuprofeno	25	6	3	45	Esteroides	9	Moderada	+	+	-
10	H	Alopurinol	44	4	2	35	de soporte	9	Grave	+	+	+
11	H	Amoxicilina	53	12	1	65	de soporte	24	Leve	+	+	+

*P= paciente, S= sexo, H= hombre, M= mujer, F= fármaco, E= edad, DT: días tras iniciar la terapia, DTI: días ente inicio de clínica e ingreso, PPA: porcentaje de piel afectada, TS: tratamiento sistémico, DRFA: días hasta la resolución de la fase aguda, AO: afectación ocular, AMO: afectación de la mucosa oral, AMUG: afectación de la mucosa urogenital, AMR: afectación de la mucosa rectal.*

Aunque las características clínicas específicas variaron según los pacientes, el cuadro dérmico fue precedido por síntomas prodrómicos de varios días de duración como fiebre alta, cefalea, tos, molestias faríngeas, anorexia y malestar general en todos los casos. En la mayoría de ellos, la afectación cutánea se inició con un eritema pruriginoso en la región perioral que posteriormente se extendió al resto de la cara, tórax y extremidades, evolucionando a ampollas subepidérmicas en pocos días. Simultáneamente, aparecieron lesiones en las mucosas, afectándose la mucosa oral en once pacientes (100% de los casos), la urogenital en siete pacientes (64%) y la mucosa rectal en cinco pacientes (45%).

Todos los pacientes presentaron lesiones cutáneas con una extensión superior al 30% de la superficie corporal total (criterio necesario para el diagnóstico del síndrome de Lyell): entre el 30 y 40% en cuatro pacientes (2 mujeres y 2 hombres), entre el 40 y 60% en tres pacientes (2 mujeres y 1 hombre) y superior al 60% en otros cuatro pacientes (2 mujeres y 2 hombres) que presentaban un grave compromiso de la función barrera de la piel.

Ningún enfermo falleció o presentó complicaciones orgánicas importantes a lo largo del estudio. Las lesiones cutáneas comenzaron a mejorar espontáneamente a partir de los 8-10 días, curándose entre la 3<sup>a</sup> y 4<sup>a</sup> semana con mínimas secuelas cicatriciales en la piel. Los hallazgos clínicos de la fase aguda se detallan en la Tabla 8 (Figuras 30 a 35).

### 4.1.3 Afectación ocular

La evaluación realizada en la UCI evidenció que todos los pacientes desarrollaron una afectación ocular bilateral y similar en ambos ojos. Las molestias

subjetivas más comunes en estos pacientes fueron la sensación de cuerpo extraño y quemazón, siendo también frecuente la presencia de dolor, picor y fotofobia en el momento de la exploración.

Siguiendo la clasificación de Power (Tabla 1), la afectación ocular fue clasificada como leve en 3 pacientes, moderada en 5 pacientes y grave en 3 pacientes (Figura 36).

En estos pacientes no encontramos relación entre la gravedad de la afectación ocular y la gravedad del cuadro clínico en la fase aguda de la enfermedad: 2 pacientes con afectación ocular grave tenían menos del 45% de la superficie corporal lesionada, mientras que 2 pacientes con afectación ocular moderada y 1 paciente con afectación ocular leve presentaron lesiones en más del 60% de la superficie corporal. De manera análoga, la afectación de la mucosa urogenital y rectal presentó un curso clínico independiente entre sí y con respecto a la afectación de la superficie ocular y cutánea.

No encontramos relación entre la afectación ocular y la etiología de la NET, al inducir un mismo fármaco afectaciones oculares de distinta gravedad en diferentes pacientes. Tampoco se relacionó ningún fármaco con la intensidad de la afectación cutánea; así por ejemplo, el fenobarbital desencadenó un cuadro con una extensión corporal superior al 65% en un paciente mientras que en otro ésta no superó el 35%. (Tabla 8).

### 4.1.4 Exploración ocular

Las manifestaciones clínicas subjetivas y objetivas durante un año de seguimiento se relacionaron con la gravedad de la afectación ocular durante la fase aguda. Los diferentes parámetros clínicos fueron evaluados en los meses 1, 6 y 12 tras la fase aguda y se detallan en la Tabla 9.

#### **4.1.4.1 Agudeza visual**

La agudeza visual presentó un comportamiento paralelo a la gravedad de la afectación ocular de los pacientes, estando más disminuida en los casos más graves. La agudeza visual media en la exploración del primer mes fue  $0,33 \pm 0,08$  en los casos leves;  $0,22 \pm 0,13$  en los moderados y  $0,16 \pm 0,10$  en los graves.

Todos los casos experimentaron una mejoría significativa en las exploraciones posteriores, alcanzando una agudeza visual media en la exploración de los 12 meses que duplicó los valores encontrados en la exploración inicial.

#### **4.1.4.2 Sensación de cuerpo extraño**

La sensación de cuerpo extraño fue uno de los síntomas más habituales e invalidantes en los pacientes, especialmente en aquellos cuya superficie ocular se alteró más en la fase aguda. En la exploración del primer mes, presentaron este síntoma 4 pacientes con afectación ocular leve (67%) y el 100% de los pacientes con afectación moderada y grave.

La evolución clínica de este síntoma a lo largo del estudio fue diferente según la gravedad de la afectación ocular de los pacientes, observándose una mejoría significativa solamente en los pacientes con afectación leve mientras que los pacientes con afectación grave no presentaron mejoría y ésta fue ligera en los pacientes con afectación moderada.

#### **4.1.4.3 Inestabilidad lagrimal**

La inestabilidad lagrimal se analizó observando el patrón de distribución y permanencia lagrimal tras la instilación de fluoresceína en el fondo de saco.

En la exploración del primer mes, la inestabilidad lagrimal fue constante en todos los ojos, independientemente del grado de afectación.

En las exploraciones posteriores, se observó una mejoría significativa en los ojos con afectación leve, presentando esta alteración el 67% de los ojos a los 6 meses y el 33% a los 12 meses (Figura 37).

En la revisión de los 6 meses, la inestabilidad lagrimal persistió en el 80% y 100% de los ojos con afectación moderada y grave respectivamente, y en la de los 12 meses en el 70% y 83% respectivamente.

### **4.1.4.4 Neovascularización corneal periférica**

La neovascularización corneal periférica se observó en todos los pacientes en la exploración del primer mes.

A los 6 meses, la neovascularización desapareció en todos los ojos con afectación leve, persistiendo en el 60% de los ojos con afectación moderada y en el 83% de los ojos con afectación grave. Este signo clínico siguió mejorando durante el estudio y en la exploración de los 12 meses sólo fue observado en el 30% de los ojos con afectación moderada pero en el 67% de los ojos con afectación grave (Figura 38).

### **4.1.4.5 Defectos epiteliales corneales**

Los defectos epiteliales fueron observados en el 17% de los pacientes con afectación leve, en el 70% de los pacientes con afectación moderada y en el 83% de los que presentaron afectación grave en la exploración del primer mes.

A lo largo del estudio, estas lesiones fueron mejorando significativamente en los pacientes con lesiones leves (0% de afectación a los 6 meses) y moderadas, persistiendo a los 12 meses en el 30% de estos últimos y en el 67% de los pacientes con afectación grave.

Después de un año de seguimiento, 7 ojos mostraron defectos del epitelio corneal relacionados con inestabilidad lagrimal, malposición del margen palpebral o

triquiasis y 2 ojos desarrollaron un defecto epitelial persistente que requirió tratamiento específico (Figura 39).

**Tabla 9.** Manifestaciones oculares y hallazgos con lámpara de hendidura en el seguimiento de los pacientes de síndrome de Lyell tratados con terapia convencional.

Gravedad	T	AV	SCE	IL	VCP	DEC	S/A	T/D	MB P	QBP
Leve (N=6)	1	0,33 ±0,08	4 (67%)	6 (100%)	6 (100%)	1 (17%)	1 (17%)	0	0	1
	6	0,52 ±0,06	1 (17%)	4 (67%)	0	0	0	0	0	0
	12	0,60 ±0,11	1 (17%)	2 (33%)	0	0	0	0	0	0
Moderada (N=10)	1	0,22 ±0,13	10 (100%)	10 (100%)	10 (100%)	7 (70%)	4 (40%)	2 (20%)	0	2 (20%)
	6	0,35 ±0,08	7 (70%)	8 (80%)	6 (60%)	4 (40%)	4 (40%)	2 (20%)	2 (20%)	4 (40%)
	12	0,45 ±0,1	9 (90%)	7 (70%)	3 (30%)	3 (30%)	4 (40%)	3 (30%)	3 (30%)	5 (50%)
Grave (N=6)	1	0,16 ±0,10	6 (100%)	6 (100%)	6 (100%)	5 (83%)	4 (67%)	2 (33%)	2 (33%)	2 (33%)
	6	0,28 ±0,09	6 (100%)	6 (100%)	5 (83%)	5 (83%)	4 (67%)	4 (67%)	3 (50%)	3 (50%)
	12	0,30 ±0,11	6 (100%)	5 (83%)	4 (67%)	4 (67%)	4 (67%)	4 (67%)	4 (67%)	4 (67%)

T= meses tras la fase aguda, AV= agudeza visual, SCE= sensación de cuerpo extraño, IL= inestabilidad lagrimal, DEC= defectos epiteliales corneales, VCP= vascularización corneal periférica, S/A= simbléfaron/anquilobléfaron, T/D= triquiasis/distiquiasis, MBP= malposición del borde palpebral, QBP= queratinización del borde palpebral.

#### **4.1.4.6 Simbléfaron/Anquilobléfaron**

En la exploración del primer mes, el 17% de los ojos con afectación leve, el 40% de los ojos con afectación moderada y el 67% de los ojos con afectación grave presentaron simbléfaron o anquilobléfaron.

A diferencia de los ojos con mayor afectación, los casos leves curaron espontáneamente y a los 6 meses no observamos estos defectos en ninguno de ellos. En los ojos con afectación moderada y grave, persistieron en las revisiones de los 6 y 12 meses, sin variación con respecto a lo observado el primer mes (Figuras 40 y 41).

#### **4.1.4.7 Triquiasis/distiquiasis**

En los ojos con afectación leve en la fase aguda no encontramos defectos de las pestañas así como tampoco en la evolución posterior. En la exploración del primer mes, se observó este tipo de alteración en el 20% y 33% de los ojos con afectación moderada y grave respectivamente.

En las exploraciones posteriores se produjo un empeoramiento de estos defectos, apreciándose a los 12 meses en el 30% y 67% de los ojos con afectación moderada y grave respectivamente (Figura 42).

#### **4.1.4.8 Malposición del borde palpebral**

Ningún paciente con afectación ocular leve mostró alteraciones del borde palpebral durante el estudio. En los demás pacientes, estas alteraciones, entropión o ectropión, aparecieron de forma progresiva a lo largo del seguimiento. En la exploración del primer mes, se observaron en el 33% de los ojos con afectación grave, sin que aparecieran en los pacientes con afectación moderada.

Las alteraciones del borde palpebral empeoraron con la evolución del cuadro, presentándose en el 20% de los ojos con afectación moderada y en el 50% con

afectación grave en la exploración de los 6 meses, y en el 30% de los ojos con afectación moderada y el 67% con afectación grave a los 12 meses (Figura 43).

#### **4.1.4.9 Queratinización del borde palpebral**

En la exploración del primer mes, la queratinización del borde palpebral apareció en el 17%, 20% y 33% de los ojos con afectación leve, moderada y grave respectivamente.

En los casos leves, la queratinización se resolvió con la evolución del cuadro y no se apreció en las exploraciones de los 6 y 12 meses. En los casos más graves, la progresión fue la norma, afectando al 50% y 67% de los ojos con afectación moderada y grave respectivamente en la exploración de los 12 meses (Figuras 40 y 41).

#### **4.1.4.10 Secuelas oculares a los 12 meses:**

Después de 12 meses de seguimiento, 8 pacientes desarrollaron secuelas graves: 6 ojos presentaban simbléfaron, 2 ojos anquilobléfaron, 7 ojos triquiasis-distiquiasis, 5 ojos entropión cicatricial y 2 ojos ectropión cicatricial. Algunas de estas complicaciones requirieron tratamiento quirúrgico posterior para corregir los defectos estructurales (Figura 44). Se observó queratinización del margen palpebral en el 41% de los casos (9 ojos) y oclusión parcial o total del punto lagrimal en más del 60% de estos pacientes. La metaplasia de los orificios de las glándulas de Meibomio estuvo presente en más del 50% de los pacientes (Figuras 40 y 41).

Las secuelas oculares fueron más frecuentes e intensas en los pacientes con afectación moderada y grave durante la fase aguda del síndrome de Lyell ( $P = 0,02$ ). Secuelas oculares como simbléfaron, triquiasis y malposición del borde palpebral se detectaron en 5 ojos con afectación ocular grave (83,3%), en 6 ojos con afectación ocular moderada (60%) y en 1 ojo con afectación ocular leve (16,7%).

Las complicaciones observadas en la superficie ocular de los pacientes se produjeron independientemente del tipo de medicación sistémica recibida en la UCI, por tanto no se encontraron diferencias en las secuelas oculares en relación con el tratamiento sistémico recibido durante la fase aguda.

### 4.1.5 Retracción conjuntival

Los tres pliegues lacunares estuvieron siempre presentes en posición primaria de la mirada tanto en los pacientes como en los sujetos del grupo control. En los ojos sanos, los tres pliegues lacunares se observaron en el punto de máxima abducción ocular (55-60°). En la Tabla 10 se detallan los valores del estudio del borramiento de los pliegues lacunares de los pacientes en los meses 1, 6 y 12 de seguimiento y de los sujetos del grupo control.

El pliegue dermocaruncular siempre estuvo presente en los pacientes con síndrome de Lyell, desapareciendo con el mismo grado de abducción que los ojos del grupo control.

En todos los pacientes, los pliegues plicobulbar y carúnculopectal desaparecieron con menor grado de abducción de forma significativa ( $P = 0,000$ ) en comparación con los ojos del grupo control (Figura 12). Este hecho se observó independientemente de la gravedad de la afectación ocular en la fase aguda y del momento en que se revisaron los pacientes durante el seguimiento.

El grado de retracción conjuntival en los pacientes guardó relación con la afectación ocular en la fase aguda y el desarrollo de secuelas oculares.

Los pliegues plicobulbar y carúnculopectal desaparecieron más precozmente en pacientes con mayor gravedad ocular ( $P = 0,03$ ,  $P = 0,02$  y  $P = 0,012$  para el pliegue

plicobulbar y  $P = 0,017$ ,  $P = 0,009$  y  $P = 0,005$  para el pliegue carúnculopectoral respectivamente, en los meses de seguimiento 1, 6 y 12).

La retracción conjuntival progresó de forma significativa a lo largo del estudio ( $P = 0,000$ ), produciéndose un borramiento de los pliegues plicobulbar y carúnculopectoral con un menor grado de abducción en todos los casos (Tabla 10, Figura 45).

**Tabla 10.** Estudio biomicroscópico de los pliegues lacunares en el grupo de pacientes tratados con terapia convencional.

		Biomicroscopía		
		Borramiento pliegues lacunares		
	T	Pliegue 1 (°)	Pliegue 2 (°)	Pliegue 3 (°)
Leve N=6	1	43,3±7,5	49,2±7,3	60
	6	38,3±5,1	46,6±6,0	60
	12	34,1±5,8	40,0±4,8	60
Moderada N=10	1	38,0±7,8	43,0±7,8	60
	6	29,5±12,1	34,5±10,4	60
	12	22,0±12,7	29,5±9,8	60
Grave N=6	1	26,6±6,0	35,8±5,8	60
	6	18,3±6,1	27,5±5,2	60
	12	14,1±8,0	22,5±5,2	60
Grupo control		53,5±5,2	55,7±5,1	60

(T): Meses después de la fase aguda. (°) Grados de abducción. (Pliegue 1): plicobulbar; (Pliegue 2): carúnculopectoral; (Pliegue 3): dermocaruncular.

Los pacientes que mostraron un borramiento más precoz de los pliegues lacunares presentaron secuelas oculares más frecuentemente ( $P = 0,000$ ). En 12 de los 13 ojos con el mayor borramiento de los pliegues lacunares se desarrollaron las

complicaciones más graves después de un año de seguimiento. Esos ojos sufrieron un mayor grado de retracción conjuntival que se objetivó ya desde la evaluación realizada el primer mes. Hemos encontrado una mayor asociación clínica entre las secuelas oculares y el borramiento precoz de los pliegues lacunares que entre las secuelas y la gravedad de la afectación ocular en la fase aguda.

### 4.1.6 Pruebas de laboratorio

Los resultados obtenidos en las sucesivas revisiones realizadas durante el estudio aparecen detallados en la Tabla 11.

#### 4.1.6.1 Test de Schirmer

Los valores de la prueba de Schirmer fueron significativamente menores en los pacientes con síndrome de Lyell en comparación con los obtenidos en los sujetos del grupo control durante los 12 meses de estudio ( $P = 0,000$ ). En la exploración del primer mes los valores medios del test de Schirmer fueron de  $8,6 \pm 2,3$ ;  $7,4 \pm 1,9$  y  $6,0 \pm 1,4$  milímetros en los pacientes con afectación ocular leve, moderada y grave respectivamente. Solamente 2 pacientes con afectación ocular leve presentaron valores superiores a 10 milímetros en esta prueba, aunque inferiores a los  $15,1 \pm 2,3$  mm de media del grupo control.

Los resultados del test de Schirmer se relacionaron con la gravedad de la afectación ocular en la fase aguda, aunque estas diferencias fueron estadísticamente significativas sólo después de 6 meses de seguimiento ( $P = 0,026$  y  $P = 0,017$  en las evaluaciones a los 6 y 12 meses).

Los valores del test mejoraron durante el estudio en los pacientes con afectación leve y moderada, obteniéndose en la revisión de los 12 meses  $9,6 \pm 1,5$  y

7,7 ± 2,7 milímetros de media respectivamente; sin embargo, en los pacientes con afectación grave, estos valores disminuyeron ligeramente durante el estudio, encontrando 5,3 ± 1,0 milímetros después de 12 meses. En ningún caso estas diferencias fueron estadísticamente significativas. Finalizado el seguimiento, 5 ojos con afectación leve y 3 ojos con afectación moderada presentaron valores normales del test de Schirmer. Ningún ojo con afectación grave presentó valores normales de este test tras 12 meses de seguimiento.

### **4.1.6.2 Tiempo de ruptura de la película lagrimal**

Al igual que con el test de Schirmer, los resultados del BUT fueron significativamente menores en los pacientes con Lyell con respecto al grupo control a lo largo de todo el seguimiento ( $P = 0,000$ ). En la exploración del primer mes, los valores en los pacientes con afectación ocular leve, moderada y grave fueron 7,5 ± 1,7; 6,4 ± 2,0 y 4,8 ± 1,2 segundos de media respectivamente, frente a los 16,4 ± 2,5 segundos del grupo control. Ningún paciente presentó un BUT superior a 10 segundos.

Los niveles del BUT se relacionaron con la intensidad de la afectación ocular en la fase aguda, aunque estas diferencias fueron estadísticamente significativas sólo después de 6 meses de seguimiento ( $P = 0,006$  y  $P = 0,004$  en las evaluaciones a los 6 y 12 meses respectivamente).

Los niveles del BUT mejoraron durante el estudio pero no de forma estadísticamente significativa, siendo los valores de los pacientes con afectación ocular leve, moderada y grave de 8,3 ± 1,2; 6,7 ± 1,4 y 5,3 ± 1,3 segundos respectivamente en la exploración de los 12 meses. Pese a esta mejoría, ningún paciente alcanzó valores normales.

#### 4.1.6.3 Rosa de Bengala

La tinción con rosa de Bengala estuvo alterada de forma significativa en todos los pacientes durante el estudio, siendo su afectación proporcional a la gravedad clínica. El resultado medio de esta prueba al final del estudio fue  $6,2 \pm 1,2$  frente a  $1,1 \pm 0,6$  del grupo control.

#### 4.1.6.4 Osmolaridad

La osmolaridad de la lágrima estuvo aumentada en todos los pacientes y presentó una correlación con el BUT y la tinción con rosa de Bengala, siendo el valor medio final de  $322,0 \pm 8,8$  mOsm/litro frente a  $310 \pm 2,1$  mOsm/litro del grupo control.

**Tabla 11.** Estudio lagrimal en el grupo de pacientes tratados con terapia convencional.

	Biomicroscopía		
	<i>Estudio lagrimal</i>		
	T	Schirmer (milímetros)	BUT (segundos)
Leve N=6	1	$8,6 \pm 2,3$	$7,5 \pm 1,7$
	6	$9,1 \pm 2,0$	$8,0 \pm 1,1$
	12	$9,6 \pm 1,5$	$8,3 \pm 1,2$
Moderada N=10	1	$7,4 \pm 1,9$	$6,4 \pm 2,0$
	6	$6,8 \pm 2,1$	$6,5 \pm 1,5$
	12	$7,7 \pm 2,7$	$6,7 \pm 1,4$
Grave N=6	1	$6,0 \pm 1,4$	$4,8 \pm 1,2$
	6	$5,5 \pm 1,5$	$5,0 \pm 1,1$
	12	$5,3 \pm 1,0$	$5,3 \pm 1,3$
Grupo control		$15,1 \pm 2,3$	$16,4 \pm 2,5$

#### **4.1.6.5 Cristalización de la lágrima**

La cristalización de la lágrima estuvo alterada en estos pacientes con respecto al grupo control: a los 12 meses 5 ojos presentaron un grado 1 de cristalización, 4 ojos un grado 2 de cristalización, 8 ojos un grado 3 de cristalización y 5 ojos un grado 4 de cristalización de la escala de Rolando. En el grupo control todos los casos cristalizaron con un grado 1-2.

#### **4.1.7 Citología de impresión**

La metaplasia escamosa de las células epiteliales de córnea y conjuntiva estuvo relacionada con la afectación ocular en la fase aguda (Tabla 12).

##### **4.1.7.1 Conjuntiva**

###### **4.1.7.1.1 Células caliciformes**

La citología conjuntival mostró una marcada disminución en la densidad de células caliciformes en las cuatro áreas conjuntivales estudiadas, sobre todo en la conjuntiva palpebral inferior, donde en condiciones normales el número de células caliciformes es ligeramente superior al de las demás áreas. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $P = 0,000$ ) en comparación con los ojos del grupo control (Figuras 46 a 49).

La diferencia en la densidad de células caliciformes se relacionó con la gravedad ocular en la fase aguda y fue estadísticamente significativa a lo largo del estudio ( $P = 0,003$ ;  $P = 0,004$  y  $P = 0,006$  en las citologías de los meses 1, 6 y 12 respectivamente).

La densidad de células caliciformes mejoró durante el estudio en todos los pacientes ( $P = 0,002$ ), aunque después de un año de seguimiento permaneció

significativamente reducida en comparación con el grupo control (Figuras 46 a 49). Atendiendo a este parámetro encontramos una metaplasia grado 4 después de 12 meses de estudio (Tabla 12).

El tamaño de las células caliciformes se mostró disminuido en los pacientes en comparación con los ojos normales, aunque estas diferencias no fueron significativas.

### **4.1.7.1.2 Células epiteliales no secretoras**

En la exploración del primer mes, el tamaño celular medio de las células epiteliales no secretoras de la conjuntiva fue de  $650,0 \pm 85,2$ ;  $724,2 \pm 101,1$  y  $831,9 \pm 107,5 \mu\text{m}^2$  en los pacientes con afectación ocular leve, moderada y grave respectivamente, valores que fueron significativamente mayores que los  $246 \pm 42,3 \mu\text{m}^2$  del grupo control (Figura 46 a 49).

Estas células mostraron un aumento del tamaño celular y una disminución del tamaño nuclear en relación con los valores obtenidos en el grupo control, lo que empeoró de forma estadísticamente significativa ( $P = 0,000$ ) la relación N:C en estos pacientes (Tabla 12).

Las diferencias del tamaño celular según la gravedad de la afectación ocular fueron estadísticamente significativas a lo largo del estudio ( $P = 0,02$ ;  $P = 0,02$  y  $P = 0,016$  en las citologías de los meses 1, 6 y 12). El tamaño celular disminuyó de forma estadísticamente significativa en todos los grupos durante el estudio ( $P = 0,00$ ), mejorando la metaplasia escamosa a un grado 1-2 (Figuras 47 a 49), aunque 3 ojos mostraron una metaplasia escamosa grado 3-4 después de 12 meses de seguimiento.

No encontramos diferencias significativas en los parámetros estudiados entre las diferentes áreas conjuntivales.

**Tabla 12.** Análisis de la citología de impresión conjuntival en el grupo de pacientes tratados con terapia convencional.

		Citología de Impresión		
		Conjuntiva		Córnea
		T	Células caliciformes (células/mm <sup>2</sup> )	Células epiteliales no secretoras (μm <sup>2</sup> )
Leve N=6	1	46.0±14.3	650.0±85.2	687.8±89.7
	6	58.5±16.2	432.5±50.4	478.3±94.5
	12	93.8±25.4	349.1±76.1	396.6±66.8
Moderada N=10	1	33.9±12.6	724.2±101.1	782.0±155.9
	6	46.6±20.7	510.5±129.3	522.5±185.6
	12	68.5±29.4	421.0±136.9	446.5±148.0
Grave N=6	1	19.5±7.7	831.9±107.5	863.3±99.7
	6	29.1±10.4	675.8±82.1	612.5±107.7
	12	42.1±16.5	550.0±100	505.8±106.9
Grupo control		557.1±36.8	246.6±42.3	320.0±37.3

#### 4.1.7.2 Córnea

El tamaño de las células epiteliales se relacionó con la gravedad ocular en la fase aguda, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas durante el estudio ( $P = 0,127$ ;  $P = 0,323$  y  $P = 0,546$  en los meses 1, 6 y 12 respectivamente). La citología corneal mostró un aumento significativo del tamaño de las células epiteliales de la córnea en comparación con el grupo control ( $P = 0,000$ ). En el primer mes, los valores medios del tamaño celular fueron  $687,8 \pm 89,7$ ;  $782,0 \pm 155,9$  y  $863,3 \pm 99,7 \mu\text{m}^2$  en los pacientes con afectación ocular leve, moderada y grave

respectivamente, frente a  $320,0 \pm 37,3 \mu\text{m}^2$  del grupo control (Tabla 12). Casi todos los pacientes del estudio mostraron una metaplasia escamosa grado 2-3 sin presencia de células caliciformes (Figura 50).

Durante el seguimiento se observó que el tamaño celular fue disminuyendo en los pacientes aunque se mantuvo por encima del valor del grupo control. Los valores en la exploración de los 12 meses fueron  $396,6 \pm 66,8$ ;  $446,5 \pm 148,0$  y  $505,8 \pm 106,9 \mu\text{m}^2$  en los pacientes con afectación ocular leve, moderada y grave respectivamente (Tabla 12).

La metaplasia escamosa mejoró significativamente en estos pacientes a un grado 1-2 (Figura 51), aunque 3 ojos mostraron una metaplasia grado 3-4 y conjuntivalización corneal después de 12 meses de seguimiento (Figura 52).

### 4.1.8 Biopsia conjuntival

Los hallazgos encontrados en la biopsia conjuntival fueron muy homogéneos en los 6 ojos en los que se practicó. La muestra para biopsia fue tomada en el fórnix superotemporal a los 12 meses de la fase aguda (Figuras 53 y 54).

El estudio con microscopía óptica confirmó, a nivel epitelial, los hallazgos obtenidos mediante citología de impresión. El número de células caliciformes estuvo muy reducido hasta el punto de no poder ser valorado de forma cuantitativa. Estas células presentaron un tamaño similar al encontrado en sujetos normales y al evidenciado por citología de impresión. Su contenido mucínico fue muy escaso y estuvieron distribuidas sobre todo en la zona central y superficial del epitelio. Las células epiteliales no secretoras presentaron un tamaño celular ligeramente aumentado con relación al encontrado en la citología de impresión. La tinción del citoplasma fue predominantemente eosinófila con muy pocas alteraciones nucleares. Las células

epiteliales se mostraron compactas, con pocos espacios intercelulares. El tamaño nuclear y la relación N:C fueron similares al encontrado en la citología.

A nivel estromal, encontramos un tejido conectivo que se caracterizó por la presencia de abundantes fibras de colágeno, cuya concentración estuvo en relación con la gravedad del cuadro. De igual forma, encontramos abundantes células inflamatorias, sobre todo linfocitos y células plasmáticas, distribuidas de forma más o menos homogénea por todo el estroma. Los vasos sanguíneos y linfáticos no presentaron diferencias significativas con respecto al grupo control. La membrana basal no presentó alteraciones destacables, mientras que la capa de mucina estuvo muy disminuida, incluso ausente, en estos pacientes.

El estudio mediante microscopía electrónica mostró células caliciformes con pocos gránulos de secreción. Las células epiteliales no secretoras presentaron pocas o nulas invaginaciones de la membrana nuclear, estando también considerablemente disminuido el número de orgánulos celulares. La presencia de alteraciones nucleares fue relativamente común. Las células estuvieron conectadas a través de interdigitaciones de membrana y desmosomas. Las microvellosidades fueron escasas y la capa de mucina de la película lagrimal mostró un espesor muy delgado, incluso desaparecido en algunos casos. El glicocáliz estuvo poco desarrollado mientras que la membrana basal fue ancha y continua. El estroma conjuntival presentó fibras de colágeno bastante compactas en las proximidades de la membrana basal.

## 4.2 Grupo de pacientes con tratamiento quirúrgico

---

### 4.2.1 Fármacos responsables

Todos los pacientes de este grupo presentaron un síndrome de Lyell de origen medicamentoso. Dos casos fueron por antibióticos (amoxicilina y sulfamida) y otro por anticonvulsivantes (carbamazepina). Los agentes farmacológicos causales de la fase aguda se especifican en la Tabla 13.

### 4.2.2 Cuadro clínico

El cuadro clínico se desencadenó en la primera semana tras el inicio del tratamiento responsable ( $4,0 \pm 1,0$  días de media). Los pacientes fueron ingresados en la UCI durante la fase aguda, siguiendo el protocolo clínico aplicado a los grandes quemados y permaneciendo hospitalizados una media de  $12,6 \pm 2,0$  días. El tiempo medio entre el inicio de los síntomas y el ingreso en la UCI fue de  $1,6 \pm 0,6$  días de media.

La fase aguda del cuadro fue precedida por pródromos pseudocatarrales como fiebre alta, cefalea, tos, dolor de garganta y malestar general. Las lesiones cutáneas se desarrollaron bruscamente y se extendieron hasta afectar el 35% de la superficie corporal en un paciente y el 60% en los otros dos pacientes. Concomitantemente, la mucosa oral se afectó en los tres pacientes (100%) (Figura 55) y las mucosas urogenital y rectal en dos de ellos (66,6%). Los hallazgos clínicos de la fase aguda se resumen en la Tabla 13.

Las lesiones cutáneas evolucionaron hacia la curación de forma espontánea en todos los pacientes en menos de 3 ó 4 semanas sin secuelas importantes. Ningún enfermo falleció ni presentó complicaciones sistémicas importantes a lo largo del estudio y en ningún caso se produjeron recurrencias.

### 4.2.3 Afectación ocular en la fase aguda

La evaluación realizada en la UCI evidenció que cinco de los seis ojos de los pacientes desarrollaron una afectación grave, según la clasificación de Power (Figuras 56 y 57).

Las molestias subjetivas en forma de sensación de cuerpo extraño, quemazón, dolor, pérdida de visión y fotofobia fueron la norma en el momento de la exploración inicial de estos pacientes.

Debido a la gravedad de las lesiones en la superficie ocular se realizó un TMA durante la fase aguda, a los  $6,2 \pm 1,6$  días del inicio de la enfermedad.

A los 2 ó 3 días de la cirugía, los pacientes fueron capaces de abrir los ojos, presentando una clara mejoría subjetiva, sobre todo en los ojos que presentaban un simbléfaron. La sintomatología preoperatoria de sensación de cuerpo extraño y quemazón disminuyó sensiblemente después del TMA. En cuatro de los cinco ojos no encontramos simbléfaron, restos fibróticos u otras adherencias conjuntivales, mientras que uno desarrolló un leve simbléfaron en el saco conjuntival inferior en el postoperatorio inmediato. Ningún caso mostró restricción de la motilidad ocular o palpebral.

Después de 7-8 días, la membrana amniótica se adelgazó y desintegró parcialmente en todos los casos (Figura 58). Tras retirar los restos de la membrana y las suturas, la conjuntiva subyacente mostró una retracción conjuntival leve o moderada y mínimos signos de inflamación. La reepitelización de la superficie ocular

se produjo en todos los pacientes. Las úlceras en piel y borde palpebral curaron sin cicatrices después de la segunda semana.

**Tabla 13.** *Fármacos responsables y características clínicas de la fase aguda de los pacientes con síndrome de Lyell tratados con trasplante de membrana amniótica.*

Pacientes	1	2	3
Sexo	M	F	F
Fármacos	Amoxicilina	Carbamazepina	Sulfamida
Edad (años)	19	51	54
Días tras iniciar la terapia	3	5	4
Días hasta ingreso en UCI	1	2	2
Tratamiento sistémico	Inmunoglobulinas iv	Soporte	Esteroides
Días de resolución Fase Aguda	11	12	15
Porcentaje de piel afectada	60%	35%	60%
Afectación Ocular	Grave	Grave	Grave
Mucosa Oral	+	+	+
Mucosa Urogenital	+	+	-
Mucosa Rectal	+	+	-

En estos pacientes, no encontramos correlación entre la afectación ocular de la fase aguda y la afectación de la piel (el paciente con mayor afectación ocular fue el que presentó el menor porcentaje de afectación cutánea). Tampoco observamos paralelismo entre el grado de afectación de la superficie ocular y las lesiones de las demás mucosas, ni entre éstas y la afectación cutánea.

#### 4.2.4 Afectación ocular en la fase crónica

Las manifestaciones oculares y los hallazgos con lámpara de hendidura después de un año de seguimiento se resumen en la Tabla 14.

##### 4.2.4.1 Agudeza visual

La agudeza visual media en estos pacientes durante la fase aguda fue  $0,20 \pm 0,07$  antes de realizar el TMA. Posteriormente, este parámetro fue mejorando significativamente ( $P = 0,00$ ) a  $0,42 \pm 0,13$  en la revisión de los 3 meses;  $0,50 \pm 0,08$  a los 6 meses;  $0,58 \pm 0,11$  a los 9 meses y  $0,61 \pm 0,1$  a los 12 meses. La agudeza visual de estos pacientes triplicó aproximadamente sus valores iniciales al final del estudio.

##### 4.2.4.2 Sensación de cuerpo extraño

Todos los pacientes presentaron sensación de cuerpo extraño antes del TMA y ésta persistió en el 100% de los ojos durante los 3 primeros meses. A partir del 6º mes este síntoma mejoró de forma significativa, apareciendo en el 60% de los ojos ( $P = 0,00$ ). En la exploración de los 9 y 12 meses un 40% de los ojos presentaron este síntoma.

##### 4.2.4.3 Inestabilidad lagrimal

En la exploración previa al TMA, la inestabilidad lagrimal fue constante en todos los ojos. El curso evolutivo de este parámetro fue idéntico al de la sensación de cuerpo extraño: no se observó mejoría en los primeros meses, reduciéndose al 60% a partir de los 6 meses y al 40% al final del estudio.

##### 4.2.4.4 Neovascularización corneal periférica

La neovascularización corneal periférica estuvo presente en el 100% de estos ojos durante la fase aguda. Tras el TMA, disminuyó significativamente en la revisión

de los 3 meses, donde se observó en el 60% de los ojos, y un año después del TMA sólo dos ojos (40%) mostraron una leve neovascularización corneal periférica (Figura 59).

**Tabla 14:** Manifestaciones oculares y hallazgos mediante lámpara de hendidura en pacientes con síndrome de Lyell tratados con trasplante de membrana amniótica.

	Meses tras la Fase Aguda	Agudeza Visual	Sensación de Cuerpo Extraño	Inestabilidad Lagrimal	Neovascularización Corneal	Defectos Epiteliales Corneales	Simbléfaron/Anquilobléfaron	Triquiiasis/Distiquiiasis	Malposición del Borde Palpebral	Queratinización Palpebral
TMA N=5	P	0,20 ± 0,07	5 (100%)	5 (100%)	5 (100%)	4 (80%)	4 (80%)	2 (40%)	3 (60%)	2 (40%)
	3	0,42 ± 0,13	5 (100%)	5 (100%)	3 (60%)	2 (40%)	1 (20%)	0 (0%)	1 (20%)	1 (20%)
	6	0,50 ± 0,08	3 (60%)	3 (60%)	2 (40%)	0 (0%)	1 (20%)	0 (0%)	1 (20%)	2 (40%)
	9	0,58 ± 0,11	2 (40%)	2 (40%)	2 (40%)	1 (20%)	1 (20%)	1 (20%)	1 (20%)	2 (40%)
	12	0,61 ± 0,1	2 (40%)	2 (40%)	2 (40%)	1 (20%)	2 (40%)	1 (20%)	1 (20%)	2 (40%)

*P=Previo a TMA.*

#### 4.2.4.5 Defectos epiteliales corneales

Las alteraciones epiteliales estuvieron presentes en el 80% de los ojos en la fase aguda (Figura 56). Tras el TMA se produjo una mejoría significativa ( $P = 0,00$ )

observándose sólo en el 20% de los ojos a los 3 meses (Figura 59) y en ningún caso a los 6 meses. Sin embargo, en la exploración de los 12 meses, observamos defectos epiteliales en un ojo que presentó un entropión y requirió tratamiento con suero autólogo y cirugía reparadora posteriormente (Figura 60).

### **4.2.4.6 Simbléfaron/anquilobléfaron**

El 80% de los ojos presentaron simbléfaron en la fase aguda (Figura 57) que fueron eliminados quirúrgicamente durante el TMA. En exploraciones posteriores, se observó un pequeño simbléfaron en un ojo a los 3 meses y en otro a los 9 meses, no precisando tratamiento reparador en ningún caso (Figura 61).

### **4.2.4.7 Triquiasis/Distiquiasis**

El 40% de los ojos desarrollaron triquiasis y/o distiquiasis en la fase aguda de la enfermedad. En las exploraciones posteriores a la cirugía no encontramos esta alteración en ningún caso a los 3 y a los 6 meses. En la exploración de los 9 meses encontramos una leve triquiasis en un ojo (20%) que persistió hasta finalizar el estudio (Figura 62).

### **4.2.4.8 Malposición del borde palpebral**

La malposición del borde libre palpebral (entropión y ectropión) estuvo presente en el 60% de los ojos durante la fase aguda. Después del TMA, esta alteración persistió en un ojo (20%) en la exploración de los 3 meses, situación que se mantuvo estable durante el seguimiento.

### **4.2.4.9 Queratinización del borde palpebral**

En la fase aguda dos ojos (40%) presentaron queratinización del borde palpebral. Tras el TMA se observó una mejoría transitoria en uno de ellos a los 3

meses pero volvió a empeorar a partir del 6° mes. Al final del seguimiento, dos ojos (40%) presentaban queratinización con metaplasia de los orificios de las glándulas de Meibomio y un ojo (20%) tenía una obstrucción total del punto lagrimal.

#### 4.2.5 Retracción conjuntival

Los tres pliegues lacunares estuvieron siempre presentes en todos los pacientes en posición primaria de la mirada, antes y después de la cirugía del TMA.

En la tabla 15 aparecen detallados los valores referentes al borramiento de los pliegues lacunares de estos pacientes y del grupo control a lo largo del estudio.

**Tabla 15.** Estudio de los pliegues lacunares antes y después del trasplante de membrana amniótica.

		Biomicroscopía		
		Borramiento pliegues lacunares		
TMA (n=5)	Meses después del TMA	<i>Pliegue 1</i>	<i>Pliegue 2</i>	<i>Pliegue 3</i>
	Pre-TMA	30,3±5,6°	35,3±7,2°	60°
	3	35,2±4,8°	40,2±6,5°	60°
	6	37,4±6,5°	40,1±4,5°	60°
	9	35,5±6,8°	42,2±6,8°	60°
	12	36,8±7,6°	40,0±5,8°	60°
Grupo control		53,5±5,2°	55,7±5,1°	60°

TMA: trasplante de membrana amniótica.

El pliegue dermocaruncular no se afectó en los pacientes con Lyell y no desapareció ni en abducción máxima. Los 3 pliegues lacunares se observaron en el punto de abducción máxima (55-60°) en los ojos sanos (Figura 12).

Los pliegues plicobulbar y carúnculo-pliegue desaparecieron con menor grado de abducción en estos pacientes en comparación con los ojos del grupo control de manera estadísticamente significativa ( $P = 0,000$ ).

El punto de borramiento de los pliegues lacunares en abducción mejoró después del TMA en todos los ojos cuando se comparó con los valores iniciales, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (Figura 63).

### 4.2.6 Pruebas de laboratorio

Los hallazgos clínicos y de laboratorio en estos pacientes mejoraron en general después del TMA y se muestran en la Tabla 16.

#### 4.2.6.1 Test de Schirmer

Los niveles del test de Schirmer fueron significativamente inferiores en estos pacientes a lo largo de todo el estudio en comparación con el grupo control ( $P = 0,000$ ).

Estos niveles mejoraron después del TMA, aunque las diferencias sólo fueron estadísticamente significativas en el intervalo comprendido entre los 3 y 6 meses después de la intervención ( $P = 0,002$ ). Los resultados fueron  $7,4 \pm 1,6$ ;  $8 \pm 1,0$ ;  $9,2 \pm 1,7$  y  $10,2 \pm 2,2$  mm en las revisiones de los meses 3, 6, 9 y 12 respectivamente. Sólo en dos ojos fueron detectados valores normales después de 9 meses de seguimiento y ninguno de ellos alcanzó el nivel de los controles.

#### **4.2.6.2 Tiempo de ruptura de la película lagrimal (BUT)**

De forma semejante al test de Schirmer, los niveles del BUT estuvieron disminuidos y fueron significativamente inferiores en todos los pacientes con respecto al grupo control a lo largo del estudio ( $P = 0,000$ ). Antes del TMA, la media del BUT en los pacientes fue de  $4,6 \pm 1,5$  segundos frente a  $16,4 \pm 2,5$  segundos del grupo control.

A lo largo del seguimiento se observó que el BUT mejoró de forma progresiva en los pacientes, aunque estas diferencias sólo fueron significativas entre los 3 y 6 meses después de la intervención ( $P = 0,03$ ). Pese a todo, ningún ojo alcanzó niveles normales al finalizar el estudio.

#### **4.2.6.3 Prueba de rosa de Bengala**

La tinción con rosa de Bengala estuvo alterada en todos los pacientes de forma significativa ( $P = 0,000$ ) en comparación con el grupo control. Antes del TMA, su resultado medio fue de  $7,3 \pm 1,6$  en los pacientes, frente a  $1,7 \pm 0,8$  en los controles.

Durante las revisiones posteriores al TMA, se produjo una mejoría significativa en los resultados de esta prueba, siendo estadísticamente significativos a partir del 6º mes ( $P = 0,02$ ). Después de un año de seguimiento, dos ojos mostraron niveles normales en esta prueba.

#### **4.2.6.4 Osmolaridad**

La osmolaridad de la lágrima estuvo aumentada significativamente ( $P = 0,000$ ) en estos pacientes en comparación al grupo control. La osmolaridad media previa al TMA fue de  $328 \pm 6,8$  mOsm/l. En las revisiones posteriores a la cirugía, la osmolaridad mejoró en relación a los valores obtenidos, siendo significativo en el periodo comprendido entre los 3 y 6 meses ( $P = 0,002$ ). En la exploración de los 12

meses encontramos un leve empeoramiento aunque no significativo. Después de un año de seguimiento, sólo 1 ojo mostró niveles normales en esta prueba.

#### 4.2.6.5 Cristalización de la lágrima

La cristalización de la lágrima estuvo alterada en todos los casos. Antes de la cirugía cuatro ojos presentaban un grado 4 de cristalización y un ojo un grado 3. Después del TMA se produjo una mejoría en esta prueba y 12 meses después dos ojos presentaron un grado 2 de cristalización y tres ojos un grado 3. Los sujetos del grupo control presentaron en todos los casos una cristalización de la lágrima grado 1-2.

**Tabla 16.** Relación de los resultados de laboratorio antes y después del trasplante de membrana amniótica.

		Datos de laboratorio			
		Estudio Lagrimal			
TMA (n=5)	Meses después del TMA	<i>Schirmer</i> (mm)	<i>BUT</i> (seg)	<i>Osmolaridad</i> (mOsm/l)	<i>Rosa Bengala</i>
	Pre-TMA	6,2±1,7	4.6±1,5	328±6,8	7,3±1,6
	3	7,4±1,6	5,4±1,5	323±6,2	6,5±1,1
	6	8±1	6,6±1,5	316±5,4	5,8±1,0
	9	9,2±1,7	7,2±1,4	312±5,5	4,8±0,7
	12	10,2±2,2	7,4±1,3	315±5,2	4,1±0,6
Grupo control		15,1±2,3	16,4±2,5	303±4,4	1,7±0,8

TMA: trasplante de membrana amniótica.

### 4.2.7 Citología de impresión

Aunque los parámetros citológicos son diferentes en las cuatro áreas conjuntivales examinadas, para el estudio estadístico se utilizó la media de las cuatro determinaciones. Los resultados se detallan en la Tabla 17.

#### 4.2.7.1 Conjuntiva

##### 4.2.7.1.1 Células caliciformes

La citología conjuntival mostró una marcada disminución de la densidad de células caliciformes en los pacientes con Lyell antes y después del TMA en comparación con el grupo control ( $P = 0,000$ ). Esta disminución en la densidad de células caliciformes afectó a las cuatro áreas conjuntivales, aunque la conjuntiva tarsal inferior mostró una mayor disminución. Antes del TMA, la densidad media de células caliciformes fue de  $13,5 \pm 4,1$  células/mm<sup>2</sup> en los pacientes, frente a las  $557,1 \pm 36,8$  células/mm<sup>2</sup> del grupo control. Atendiendo a este parámetro hubo una metaplasia inicial grado 4-5.

La densidad de células caliciformes mejoró después del TMA, sobre todo en conjuntiva bulbar inferior y tarsal inferior. Los valores medios fueron  $53,7 \pm 6,2$ ;  $70,7 \pm 5,3$ ;  $94 \pm 6,1$  y  $105,5 \pm 7,6$  células/mm<sup>2</sup> a los 3, 6, 9 y 12 meses respectivamente, siendo estas diferencias estadísticamente significativas a lo largo del estudio ( $P = 0,000$ ;  $P = 0,001$ ;  $P = 0,000$  y  $P = 0,02$ ); sin embargo, después de un año de seguimiento, este parámetro siguió estando disminuido de forma significativa en comparación con el grupo control (Figura 64).

El tamaño de las células caliciformes estuvo disminuido con respecto al grupo control durante todo el estudio, aunque no fueron diferencias significativas.

#### 4.2.7.1.2 Células epiteliales no secretoras

A lo largo del estudio, las células epiteliales no secretoras de la conjuntiva mostraron un incremento significativo del tamaño celular con respecto al grupo control, cuyo tamaño celular medio fue de  $246,6 \pm 42,3 \mu\text{m}^2$ . En la fase aguda, los pacientes presentaron un tamaño celular medio de  $749,8 \pm 62 \mu\text{m}^2$ , que fue disminuyendo tras el TMA, obteniéndose unos valores de  $629,6 \pm 56,1$ ;  $529,5 \pm 50,2$ ;  $510,5 \pm 58,2$  y  $509,2 \pm 51,2 \mu\text{m}^2$  en los meses 3, 6, 9 y 12 respectivamente (Tabla 17).

La relación N:C previa al tratamiento fue de 1:10, frente a 1:3 del grupo control. Se produjo una mejora en esta ratio después del TMA ( $P = 0,000$ ), al producirse un aumento en el tamaño nuclear unido a la disminución del tamaño celular. Esta mejora se produjo principalmente en los primeros seis meses de seguimiento donde se alcanzó una relación de 1:6 que se mantuvo sin cambios hasta el final del estudio.

Atendiendo a las características de las células epiteliales no secretoras, estos ojos mostraron una metaplasia escamosa grado 1-2 a partir de los 6 meses después de la cirugía (Figura 64). Encontramos un aumento estadísticamente significativo en el tamaño de las células epiteliales y la relación N:C en comparación con el grupo control a lo largo del estudio ( $P = 0,000$ ), sin encontrar diferencias significativas en los parámetros entre las diferentes áreas conjuntivales estudiadas.

#### 4.2.7.2 Córnea

El tamaño medio de las células epiteliales de la córnea estuvo aumentado significativamente en los pacientes con respecto al grupo control a lo largo del estudio. Antes del TMA, su valor fue de  $760,3 \pm 61,6 \mu\text{m}^2$ , frente a  $320,0 \pm 37,3 \mu\text{m}^2$  del grupo

control. La citología corneal mostró una mejoría significativa en el tamaño celular que disminuyó durante el estudio, pasando de un grado 2-3 de metaplasia escamosa inicial a un grado 1-2 después de 12 meses de seguimiento (Figuras 65 y 66).

**Tabla 17.** Resultados de la citología de impresión antes y después del trasplante de membrana amniótica.

		Citología de Impresión					
		Conjuntiva				Córnea	
TMA (n=5)	T	<i>Células Caliciformes</i>		<i>Células Epiteliales No Secretoras</i>		<i>Células Epiteliales</i>	
		Densidad (células/mm <sup>2</sup> )	Tamaño (μm <sup>2</sup> )	Tamaño (μm <sup>2</sup> )	N:C ratio	Tamaño (μm <sup>2</sup> )	N:C ratio
	P	13,5±4,1	556±42,3	749,8±62	1:10	760,3±61,6	1:10
	3	53,7±6,2	571±58,2	629,6±56,1	1:8	627,6±52,6	1:7
	6	70,7±5,3	579,2±51,5	529,5±50,2	1:6	540,9±43,2	1:6
	9	94±6,1	559,7±53,4	510,5±58,2	1:6	460,5±31,7	1:5
	12	105,5±7,6	565,5±55,1	509,2±51,2	1:6	450,5±41,0	1:5
	Grupo Control	557,1±36,8	583,7±36,2	246,6±42,3	1:3	320,0±37,3	1:3

TMA: trasplante de membrana amniótica. T: Meses después del TMA. P: Previo al TMA.

La relación N:C en los controles fue de 1:3. Antes del TMA, los pacientes presentaron una ratio de 1:10 y posteriormente a la intervención, ésta disminuyó

significativamente ( $P = 0,00$ ) a 1:7 y 1:6 en las revisiones de los meses 3 y 6, estabilizándose en 1:5 a partir del noveno mes (Figuras 65 y 66).

Después de un año de seguimiento, cuatro ojos presentaron un grado 1-2 de metaplasia escamosa y un ojo presentó un grado 2-3, sin encontrar células caliciformes en la citología corneal.



## *5. Discusión*

---



El síndrome de Lyell es una de las reacciones farmacológicas adversas más graves, tanto por su elevada mortalidad durante la fase aguda como por las importantes secuelas que se producen en la fase crónica. La afectación de la superficie ocular es muy frecuente y síntomas como sensación persistente de cuerpo extraño y pérdida de visión por cicatrización y vascularización corneal son comunes en la evolución de estos pacientes. Aunque en las últimas décadas numerosos estudios han profundizado de forma considerable en el conocimiento de esta enfermedad, en la actualidad siguen planteándose varios problemas como:

1. La dificultad en realizar el diagnóstico precoz al inicio de la fase aguda.
2. La infravaloración de la afectación ocular en esta fase por la gravedad de la clínica sistémica y la elevada mortalidad.
3. La ausencia de protocolos terapéuticos universalmente aceptados para el tratamiento sistémico y para el manejo de la afectación ocular durante las fases iniciales y tardías del cuadro.

Una conjuntivitis aguda simultánea a una erupción cutánea con ampollas en boca o genitales y fiebre elevada sugieren el diagnóstico de síndrome de Lyell. Durante la fase aguda, el objetivo terapéutico es el diagnóstico precoz, la retirada del fármaco sospechoso y el tratamiento temprano en una UCI especializada en grandes quemados. Debido a la gravedad de las lesiones agudas y de las secuelas, el tratamiento tiene una importancia crucial por la necesidad de detener el progreso de la enfermedad y de promover la curación de las alteraciones que se han producido.

Según diferentes estudios publicados, más de 200 medicamentos han sido implicados en la génesis del síndrome de Lyell, destacando por su fuerte asociación antibióticos, sulfamidas, anticonvulsivantes y antiinflamatorios no esteroideos. Autores

como Chang advierten que la incidencia de Lyell para un medicamento determinado varía geográficamente en función de los hábitos de prescripción y de una combinación de factores genéticos y ambientales [88]. Uno de los desafíos de la farmacogenética, entendiéndose como tal el estudio de las influencias genéticas en la variabilidad de las respuestas a fármacos, es la de establecer asociaciones entre las variaciones genéticas de la población y la aparición de reacciones medicamentosas adversas. Así, por ejemplo, la FDA recomienda, en los pacientes de origen asiático, realizar un *screening* para el alelo HLA-B\*1502 antes de comenzar el tratamiento con carbamacepina por el riesgo de NET [95], aunque otros autores piensan que se trata de una prueba poco rentable debido a la escasa incidencia de este síndrome en la población [12]. La comunicación de los casos diagnosticados al sistema de farmacovigilancia es importante para poder valorar la seguridad de los fármacos implicados.

La fisiopatología del síndrome de Lyell permanece en parte desconocida, implicándose diferentes mecanismos inmunológicos responsables de la apoptosis de los queratinocitos. Cuando la causa es farmacológica, los linfocitos T citotóxicos específicos para el fármaco responsable del proceso activan la apoptosis por la vía de perforinas/granzimas, contribuyendo también en esta activación otras vías moleculares como la del Fas. Se requiere un mayor conocimiento de la inmunopatología de este síndrome para desarrollar estrategias terapéuticas más eficaces que detengan o atenúen los efectos de la inflamación, principal responsable del daño tisular que ocurre durante la fase aguda.

Diferentes aspectos, como la baja frecuencia del síndrome y la confusión nosológica existente en la literatura médica, hacen que el número de pacientes que aparecen en los estudios publicados sea muy escaso, lo que dificulta la adecuada valoración de los datos obtenidos y su extrapolación a la población general. No se han

determinado factores predictivos de las complicaciones oculares que estén aceptados de forma unánime y existen pocos estudios de la evolución de las secuelas a largo plazo [124, 137, 247].

### *5.1 Fármacos responsables*

---

Todos los casos de síndrome de Lyell incluidos en nuestro estudio fueron de origen farmacológico. Los medicamentos son la causa más frecuente en todos los grupos de edad, exceptuando a los niños, donde las infecciones son los agentes etiológicos responsables más habituales [6, 89]. Tanto en el grupo de pacientes tratados con terapia convencional como en el que recibió TMA, los antibióticos (3 casos por sulfamidas y 3 por amoxicilinas) fueron el grupo farmacológico más frecuentemente implicado, aunque también hubo casos por anticonvulsivantes o AINEs. Todos los fármacos de nuestro estudio están incluidos en el listado de Roujeau y colaboradores de medicamentos con alto riesgo de desarrollar NET [90].

Analizando los resultados de nuestro trabajo, no encontramos relación entre un grupo farmacológico determinado y la afectación ocular, al inducir un mismo medicamento lesiones de distinta gravedad en pacientes diferentes. Tampoco se relacionó ningún fármaco con el porcentaje de afectación cutánea. No parece que el desarrollo de este síndrome se deba exclusivamente a un solo mecanismo, ya que han sido implicados factores genéticos, metabólicos e inmunológicos de los que dependen la susceptibilidad genética y la compleja respuesta molecular y celular de cada individuo.

### *5. 2 Cuadro clínico*

---

La mayoría de los estudios no encuentran diferencias en la incidencia del síndrome de Lyell entre ambos sexos, aunque autores como Trent y colaboradores señalan cierta predisposición de las mujeres a padecer esta enfermedad [93]. En nuestro estudio hubo 9 mujeres y 5 hombres, aunque al tratarse de un tamaño muestral reducido es difícil extrapolar este dato al conjunto de la población.

La edad media de los pacientes de ambos grupos fue  $35,6 \pm 7,6$  años y el porcentaje medio de superficie cutánea dañada fue de  $48,2\% \pm 13$  con una duración media de hospitalización de  $14 \pm 5$  días, siendo éstos datos similares a los de otros estudios publicados [248].

En líneas generales, hubo grandes similitudes en las manifestaciones clínicas de los pacientes, tanto entre ellos como con respecto a publicaciones previas, encontrando en el cuadro evolutivo una cronología semejante en cuanto a síntomas prodrómicos y lesiones mucocutáneas. A pesar de la elevada tasa de mortalidad de esta enfermedad publicada por otros autores, en nuestro estudio ningún paciente murió durante la fase aguda, aunque este dato está sesgado porque la mayor parte del reclutamiento de los pacientes se realizó después de la misma. Tampoco se registró ninguna recidiva sistémica u ocular de la enfermedad durante el seguimiento.

### *5. 3 Tratamiento sistémico*

---

Al igual que otros autores, pensamos que ninguna opción terapéutica ha demostrado ser claramente beneficiosa y superior a las demás en el tratamiento

sistémico de la fase aguda de la enfermedad. En nuestros pacientes no hemos observado diferencias en cuanto a la evolución de las lesiones en función del tratamiento sistémico recibido durante el ingreso.

La utilización de corticoides durante la fase aguda es controvertida. La inflamación es una de las principales vías patogénicas del daño tisular por lo que, al menos teóricamente, el efecto terapéutico de los corticoides podría limitar la extensión del daño en los tejidos. Con todo, los efectos beneficiosos de la utilización de corticoides en el síndrome de Lyell sólo se han referido en casos aislados y no en estudios controlados [171], mientras que otros estudios retrospectivos no han demostrado beneficios e incluso han relacionado su empleo con una mayor tasa de mortalidad [260, 261].

Otras alternativas terapéuticas como inmunoglobulinas, ciclofosfamida, ciclosporina A y plasmaféresis han sido utilizadas con diferentes resultados [249]. La mayoría de casos publicados avalan la eficacia del empleo de inmunoglobulinas intravenosas para tratar la NET. En un estudio reciente se ha demostrado que su uso precoz a altas dosis mejora la tasa de supervivencia aunque, al igual que con los corticoides, no existen estudios controlados y randomizados al respecto y tampoco han demostrado limitar el daño ocular [263].

En nuestro trabajo, pacientes con similar afectación general durante la fase aguda del síndrome de Lyell tratados con el mismo tipo de terapia sistémica desarrollaron lesiones oculares de diferente gravedad, de la misma forma que pacientes con similar afectación ocular habían recibido distinto tratamiento en función de la afectación corporal. Por tanto, no encontramos diferencias entre el tipo de tratamiento sistémico recibido durante el ingreso (corticoides sistémicos, inmunoglobulina

intravenosa o únicamente cuidados de apoyo) y la afectación ocular de los pacientes tanto durante la fase aguda como en la fase crónica.

### *5.4 Afectación ocular en la fase aguda*

---

La afectación ocular en la fase aguda de la NET se produce en el 65-88% de casos [124, 126, 135]. En nuestro trabajo sólo se incluyeron pacientes con afectación ocular durante esta fase. Para el estudio, los pacientes fueron divididos según la gravedad de las lesiones oculares siguiendo la clasificación de Power, que establece 3 grados de afectación dependiendo de la gravedad de las lesiones y el tiempo de respuesta al tratamiento. En el grupo de pacientes tratados con terapia convencional, la afectación fue leve en 3 pacientes (27%), moderada en 5 pacientes (46%) y grave en otros 3 (27%). En el grupo tratado con TMA la afectación ocular fue grave en los 5 ojos (100%). En casi todos los pacientes la afectación ocular fue bilateral y relativamente simétrica.

Según ha sido publicado en varios estudios, la afectación ocular en el síndrome de Lyell es más frecuente que en el síndrome de Stevens-Johnson, aunque no tiene porqué ser de mayor gravedad [135, 137, 138]. Básicamente, la distinción entre ambos síndromes depende de la extensión de la afectación cutánea. Para Power, la gravedad de las lesiones oculares durante la fase aguda es paralela al grado de afectación cutánea y se correlaciona con la aparición de secuelas oculares en la etapa crónica [135]. Sin embargo, en nuestro estudio no hemos encontrado correlación entre el porcentaje de afectación cutánea y la gravedad de las lesiones oculares durante la fase aguda, encontrando pacientes con elevado porcentaje de piel lesionada y afectación ocular leve, mientras que otros pacientes con menor porcentaje de afectación cutánea

presentaron una importante afectación ocular, por lo que nuestros resultados no coinciden con el análisis de Power.

También hemos observado que el curso evolutivo de las lesiones en las mucosas (superficie ocular y mucosas bucal, urogenital y rectal) fue independiente tanto entre ellas como con respecto a la afectación de la piel.

### *5.5 Tratamiento convencional*

---

Con respecto a la medicación tópica de estos pacientes, ningún tratamiento ha demostrado su eficacia en la prevención de secuelas oculares. Al igual que con el tratamiento sistémico, el uso de corticoides y antibióticos tópicos resulta controvertido porque los efectos adversos pueden ser una amenaza añadida a la patología de fondo, desconociéndose el potencial real de sus efectos terapéuticos. Mientras que autores como Gueudry no usan corticoides o antibióticos tópicos en la fase aguda [124], otros autores como Chang emplean corticoides en el 63,3% de los pacientes y antibióticos en el 56,7% [250]. Sotonozo y colaboradores refieren mejor agudeza visual en los pacientes tratados con corticoides tópicos en la fase aguda frente a los que no recibieron esta terapia [251]. Sin embargo, los pacientes que no recibieron corticoides tópicos tampoco recibieron corticoides sistémicos, de manera que es discutible si el potencial efecto beneficioso de los corticoides tópicos es debido a su acción directa sobre la superficie ocular o a los efectos generales de la utilización de corticoides sistémicos durante la fase aguda.

La lubricación de la superficie ocular lesionada también es motivo de discusión, y autores como Gueudry no encuentran diferencias en la aparición de

secuelas oculares en función del uso o no de lágrimas artificiales sin conservantes durante la primera fase de la enfermedad [124].

De acuerdo con Chang, creemos que a pesar de no haber sido evaluada mediante estudios prospectivos la eficacia del tratamiento con corticoides y antibióticos tópicos y lágrimas artificiales sin conservantes en la fase aguda, estas terapias reducen la inflamación de la superficie ocular y minimizan el riesgo de secuelas. Por ello, recomendamos un tratamiento precoz de ambos ojos durante la fase aguda, aunque inicialmente no exista bilateralidad en las lesiones oculares.

Con todo, la evidencia científica disponible es escasa, siendo necesarios estudios prospectivos que evalúen la eficacia de estos tratamientos en la fase aguda y su relación con las secuelas oculares.

### **5.5.1 Afectación ocular en la fase crónica**

La NET es considerada una de las afecciones más devastadoras de la superficie ocular [5]. Las complicaciones más graves y frecuentes son las secuelas oculares, responsables de una significativa morbilidad que afectan al 35% de los pacientes que sobreviven a la fase aguda [252]. Se producen principalmente por la inflamación conjuntival, responsable de la aparición de cicatrices, y del daño sobre las células madre del epitelio corneal [251].

Para Power y colaboradores, la aparición de secuelas oculares en la etapa crónica se correlaciona con la gravedad de las lesiones oculares iniciales y la extensión de la afectación cutánea durante la fase aguda [135]. Sin embargo, en nuestro estudio hemos encontrado que las secuelas oculares en pacientes con Lyell están relacionadas con la gravedad de la afectación ocular en la fase aguda pero no con el porcentaje de piel lesionada, que como vimos se trata de un factor pronóstico de gravedad general de

la NET. Estos resultados están en consonancia con los publicados por Gueudry, que encuentra que los pacientes con NET desarrollan una afectación ocular más frecuente pero no más grave que los pacientes con menos superficie cutánea dañada, como ocurre en el síndrome de Stevens-Johnson, manteniendo que la gravedad de las lesiones oculares en la fase aguda es el único factor de riesgo significativo de complicaciones oculares tardías en los pacientes [124]. En nuestro estudio, las secuelas oculares fueron más frecuentes y graves en los ojos con mayor afectación ocular inicial.

En contraposición a esta observación, Yip y colaboradores no encuentran que la afectación ocular de la fase aguda sea un factor predictivo de las secuelas oculares en la fase crónica [134], pero sí el uso de antibióticos tópicos. Sin embargo, en su estudio se reservó este tratamiento a los casos con mayor gravedad por lo que sus resultados no son del todo extrapolables.

Durante la fase aguda, los pacientes de nuestro estudio presentaron una marcada disminución de la agudeza visual que estuvo en relación con la gravedad de la afectación ocular y que mejoró en todos ellos hasta duplicar su valor inicial después de 12 meses de seguimiento. Pese a esta mejoría, sólo los pacientes con afectación ocular leve en la fase aguda superaron el 50% de agudeza visual al final del estudio.

La sensación de cuerpo extraño fue uno de los síntomas más acusados en los pacientes, especialmente en los que presentaban una mayor afectación ocular. Durante el primer año de seguimiento solamente remitió parcialmente en los ojos con afectación leve, persistiendo en el resto de pacientes. Según diferentes estudios que analizan los resultados obtenidos con el cuestionario OSDI, la sensación de cuerpo extraño es uno de los factores que más disminuye la calidad de vida de estos enfermos, que requieren habitualmente tratamiento crónico con lágrimas artificiales sin

conservantes por la necesidad de lubricar la superficie ocular sin añadir daños yatrogénicos [144-147].

Los primeros meses tras la fase aguda todos los pacientes desarrollaron neovascularización corneal periférica y los ojos con mayor afectación inicial presentaron además defectos epiteliales corneales. Ambas alteraciones se resolvieron completamente a los 6 meses en los casos leves pero persistieron hasta el final del estudio en los casos más graves sin apenas mostrar mejoría.

Di Pascuale y colaboradores encuentran una fuerte correlación entre las secuelas corneales y la gravedad de la queratinización del borde palpebral y la cicatrización del tarso, interpretando que las complicaciones corneales se producen como consecuencia del microtraumatismo crónico ocasionado por las lesiones palpebrales y no de forma simultánea a ellas [6]. Estos autores no encuentran correlación entre la afectación corneal y otras variables como la duración de la hospitalización, el estado del punto lagrimal (abierto o estenótico) y la deficiencia del componente acuoso de la lágrima.

En los pacientes con Lyell, la afectación corneal puede estar causada por un daño directo sobre las células madre del limbo o por los microtraumatismos producidos por malposición palpebral, triquiasis o patología del tarso. Después del año de seguimiento, encontramos afectación corneal, triquiasis y malposición del borde palpebral en el 31,8% de los casos y simbléfaron en el 27,2%. A diferencia de las demás alteraciones analizadas, la triquiasis y la malposición y queratinización del borde palpebral empeoraron a lo largo del seguimiento, siendo mayor el porcentaje de ojos afectados a los 12 meses que en la fase aguda.

La prevalencia de las secuelas oculares durante el seguimiento de estos pacientes difiere notablemente entre distintos estudios. Mientras Di Pascuale señala

que el 71% de los pacientes desarrollan simbléfaron y triquiasis, Chang sólo encuentra simbléfaron en el 6,7% de los pacientes y triquiasis en el 3,3% [6, 250]. La progresión de estas alteraciones hace pensar que el proceso inflamatorio puede ser más prolongado de lo que inicialmente se pensaba, generando un fuerte estímulo de retracción conjuntival que persiste en el tiempo más allá de la fase aguda.

### 5.5.2 Retracción conjuntival

La retracción conjuntival es una complicación frecuente en la fase crónica de la NET, pudiendo generar alteraciones como simbléfaron, malposición del borde palpebral y triquiasis. En la práctica clínica, el método más común para medir la retracción conjuntival es cuantificar la pérdida de profundidad del fondo de saco inferior, sin embargo, este método es impreciso. En nuestro trabajo, la retracción conjuntival se determinó mediante el estudio del borramiento de los pliegues lacunares en función de la abducción de los ojos. Los pliegues lacunares son fáciles de examinar y su borramiento puede ser cuantificado [243, 250], lo que permite valorar su evolución en el tiempo.

En este trabajo observamos una retracción conjuntival patológica en el 86,4% de los pacientes con NET, encontrando una asociación clínica entre el borramiento de los pliegues lacunares y la gravedad de la afectación ocular en la fase aguda y entre el borramiento de los pliegues y la aparición de secuelas oculares graves. El borramiento precoz de los pliegues fue el signo clínico que presentó una mayor correlación con la aparición de secuelas oculares tardías. Los pacientes que mostraron un borramiento más precoz de los pliegues lacunares a lo largo del estudio manifestaron una mayor tendencia a desarrollar complicaciones oculares graves como simbléfaron, malposición del margen palpebral o triquiasis, independientemente de la afectación ocular en la fase

aguda. En estos ojos hubo una gran afectación de los pliegues lacunares, incluso en la evaluación del primer mes, agravándose progresivamente a lo largo del estudio.

No hemos encontrado estudios que cuantifiquen con esta técnica la retracción conjuntival de pacientes con Lyell, aunque de nuestros resultados podemos deducir que la valoración de la retracción conjuntival mediante la determinación de los pliegues lacunares permite estimar el riesgo de aparición de secuelas [253].

### 5.5.3 Ojo seco

El ojo seco es la secuela más frecuente del síndrome de Lyell, aunque no la más grave, y sus complicaciones son la principal fuente de molestias [124]. En estos pacientes se produce un síndrome Sjögren-like de naturaleza multifactorial que puede afectar a todos los componentes de la película lagrimal a través de diversos mecanismos fisiopatogénicos [254]. La inflamación y necrosis conjuntival en la fase aguda promueven la destrucción de las células caliciformes y, por tanto, una disminución de la secreción de mucina. Es conocido que la integridad epitelial y la secreción de mucina desempeñan un papel vital en la estabilidad de la película lagrimal. El daño del epitelio corneal, causado por la deficiencia de células madre limbares, dificulta la adhesión de la lágrima. Por otro lado, la obliteración de orificios de las glándulas de Meibomio causa una deficiencia del componente lipídico de la lágrima que favorece su evaporación, mientras que la obliteración de los conductos excretores de las glándulas lagrimales accesorias, producida por la cicatrización y retracción conjuntival, da lugar a una deficiencia del componente acuoso de la lágrima. Además, las alteraciones del borde palpebral y la retracción conjuntival añaden un factor mecánico que dificulta la distribución de la película lagrimal y aumenta su evaporación. La evaluación corneal de estos pacientes con microscopía confocal revela

frecuentes daños de los plexos nerviosos, que añaden un componente neuropático, y la presencia de células dendríticas e inflamatorias [149].

El 82% de nuestros pacientes presentó al final del estudio una deficiencia de la capa acuosa de la lágrima, definida por niveles anormales en la prueba de Schirmer. La capa acuosa de la lágrima fue significativamente menor en los pacientes en comparación con el grupo control. Los valores del test de Schirmer mejoraron durante el estudio en los pacientes que presentaron una afectación ocular leve o moderada durante la fase aguda, empeorando, aunque de forma no significativa, en los pacientes con afectación ocular grave.

La metaplasia de los orificios de las glándulas de Meibomio y los cambios en la capa lipídica de la lágrima se evidenciaron en más del 50% de los pacientes y los valores del BUT fueron patológicos en todos los casos. Estos hallazgos coinciden con otros estudios publicados. Di Pascuale y colaboradores encuentran grados variables de disfunción de las glándulas de Meibomio y deficiencia de los componentes lipídico y acuoso de la lágrima en el 100% y el 52,2% de los pacientes, respectivamente [6].

No hemos encontrado referencias bibliográficas sobre pruebas como la tinción con rosa de Bengala, osmolaridad y cristalización de la lágrima con los que comparar nuestros resultados. Aunque su realización no es muy habitual en la práctica clínica, en nuestro estudio los resultados obtenidos han sido útiles y concordantes con otros test, aportando resultados homogéneos y fácilmente cuantificables del estado de la superficie ocular y la película lagrimal.

### **5.5.4 Estudio citológico**

La citología de impresión permite conocer el estado de las células del epitelio corneal y conjuntival desde las fases iniciales de la enfermedad, incluso antes de que

aparezcan alteraciones clínicas, por lo que es de gran utilidad para el diagnóstico precoz de los procesos patológicos que alteran la superficie ocular. Al ser una técnica no invasiva y de rápida interpretación permite monitorizar la evolución de los pacientes sin grandes inconvenientes.

No hemos encontrado estudios en la literatura médica que describan la morfología y las características morfométricas de las células epiteliales de córnea y conjuntiva mediante citología de impresión en pacientes con síndrome de Lyell, por lo que este trabajo supone la primera descripción de los hallazgos obtenidos en este campo. Williams publicó los cambios histológicos en la córnea de un paciente con NET después de realizar una queratectomía superficial, encontrando cambios similares en la córnea a los descritos en la piel [255]. La histología confirmó un fenotipo de epitelio corneal (positivo para citoqueratina 3 y negativo para citoqueratina 19) con linfocitos intraepiteliales basales, cambios vacuolares y condensación del citoplasma de las células epiteliales.

En nuestro estudio, el grado de metaplasia escamosa de las células del epitelio corneal y conjuntival, estudiada mediante citología de impresión y, en menor medida por biopsia tisular, mostró una correlación con la afectación ocular de los pacientes. Los ojos con mayor afectación en la fase aguda presentaron menor número de células caliciformes en las citologías a lo largo de todo el estudio. Estas pruebas mostraron una marcada afectación de la población de células caliciformes, que tenían un contenido mucínico muy disminuido. En las biopsias realizadas en los pacientes con NET, las células caliciformes se agruparon sobre todo en la zona central y algo menos en la superficial, a diferencia de los ojos sanos donde estas células se distribuyen por todo el espesor del epitelio conjuntival. Esta distribución la hemos observado también en otras patologías graves de la superficie ocular como el penfigoide. La disminución de

células caliciformes se produjo en los 4 sectores conjuntivales analizados, pero fue mucho más grave en la conjuntiva palpebral inferior que, en condiciones normales, alberga el mayor número de estas células.

La metaplasia escamosa corneal y conjuntival mejoró durante el estudio, aunque la densidad final de las células caliciformes mostró sólo una ligera mejoría después de un año de seguimiento, estando sus valores muy disminuidos en relación al grupo control. La conjuntiva presentó un grado 1-2 de metaplasia escamosa si consideramos parámetros relativos a las células epiteliales no secretoras, pero atendiendo a la densidad de células caliciformes encontramos una metaplasia escamosa grado 4 después de un año de seguimiento. A diferencia de lo que ocurre en otras enfermedades de la superficie ocular que cursan con ojo seco y metaplasia escamosa, en pacientes con síndrome de Lyell se produce un daño más grave e intenso sobre la población de células caliciformes que en otras estirpes celulares, por lo que no observamos el paralelismo característico entre densidad de células caliciformes y tamaño de células epiteliales no secretoras que define la gravedad de la metaplasia escamosa.

La córnea presentó un grado medio de metaplasia escamosa 1-2 después de un año de seguimiento sin encontrar células caliciformes en la mayoría de las muestras, aunque 3 ojos mostraron una metaplasia grado 3-4 y conjuntivalización corneal.

Los hallazgos de las biopsias conjuntivales fueron comparables a los obtenidos en la citología de impresión, aunque con la ventaja de que ofrecen información sobre la disposición global de todas las capas del epitelio, la interfase mucina-glicocálix y del estroma. Sin embargo, es una técnica más agresiva y, en condiciones normales, no se recurre a ella con fines diagnósticos en la práctica clínica habitual.

### 5.6 Tratamiento quirúrgico

---

El diagnóstico precoz de la afectación ocular en la fase aguda y el tratamiento mediante lubricación y limpieza de los fondos de saco conjuntivales con instrumentos romos para liberar adherencias son muy importantes; sin embargo, como acabamos de exponer, no existe un tratamiento tópico o sistémico específico que haya demostrado ser más efectivo en la prevención de secuelas oculares [124, 135].

Si el objetivo en la fase aguda es detener la inflamación de la superficie ocular, el de la fase crónica es restaurar las estructuras anatómicas y las propiedades fisiológicas, lo que implica rehabilitar el epitelio de córnea y conjuntiva. En este sentido, se ha utilizado el trasplante limbal para restaurar el epitelio corneal, mientras que la rehabilitación de la conjuntiva puede necesitar un tejido aportado de otras mucosas para restituir la estabilidad y el microambiente biológico adecuado [237].

En los últimos años se han publicado algunos estudios sobre la utilización del TMA en la superficie ocular durante la fase aguda del síndrome de Lyell, demostrando ser un tratamiento prometedor en la prevención de secuelas oculares [5, 198, 199, 257]. El TMA mejora el medio ambiente de la superficie ocular, facilitando mecanismos implicados en la renovación de las células epiteliales y regeneración estromal, modulando los niveles de citoquinas y factores de crecimiento [258, 259]. Se ha observado que el TMA permite la expansión de las células madre limbales residuales amenazadas por la inflamación persistente de la superficie ocular incluso después de la fase aguda [198].

La utilidad terapéutica de la membrana amniótica se deriva de sus propiedades mecánicas y biológicas. Facilita la migración de células epiteliales, la adhesión de células basales y la diferenciación del epitelio, jugando un papel importante en la

prevención de la apoptosis epitelial gracias a sus efectos antiinflamatorios y anticicatrización [259-261]. El TMA como injerto temporal ha mostrado ser eficaz al reducir la inflamación y cicatrización conjuntival, y favorecer la curación de úlceras conjuntivales y de la piel de los párpados adyacente al borde palpebral, evitando deformidades como entropión y triquiasis [5, 262]. Los ojos operados con TMA desarrollan menos complicaciones corneales por microtraumas asociados al parpadeo.

No se conoce con exactitud cuál debe ser el momento óptimo para realizar el TMA en pacientes con NET, aunque numerosos estudios sugieren que la intervención temprana mejora el éxito terapéutico, al igual que ocurre en otras patologías de la superficie ocular como las quemaduras químicas [198, 267, 268]. En la literatura médica, encontramos casos operados entre la primera [6] y la segunda semana tras la fase aguda [5]; en nuestro caso, el TMA se realizó en los primeros 5 a 8 días de evolución de la enfermedad ( $6,2 \pm 1,6$  días). Shay y colaboradores han publicado un estudio en el que la membrana amniótica se implantó en una fase tardía, observando mejoría en la superficie corneal pero sin detenerse el progreso de cicatrización conjuntival [262].

Di Pascuale y colaboradores analizaron la importancia de las úlceras de la conjuntiva tarsal en la fase aguda como factor predictivo de la aparición de secuelas al inducir queratinización y cicatrización tarsal, procesos que se correlacionan con alteraciones corneales. Parece que el tratamiento precoz con TMA promueve con mayor rapidez la curación de las úlceras tarsales, reduciendo de esta manera la queratinización y cicatrización del tarso así como la formación de simbléfaron en los fondos de saco, lo que reduciría el daño sobre la superficie ocular. Nuestros resultados coinciden con otras publicaciones en las que se observa que la intervención precoz con TMA puede expandir las células madre residuales del epitelio corneal, disminuyendo la inflamación

de la fase aguda, favoreciendo la curación del epitelio y minimizando la cicatrización.

Otro motivo de controversia en la literatura es el modo en el que se debe colocar la membrana amniótica durante la cirugía con el fin de que ejerza el mayor efecto posible en los diferentes componentes de la superficie ocular. Al igual que en otros estudios publicados previamente, en nuestros pacientes la membrana amniótica cubrió la superficie corneal, conjuntiva bulbar, fondos de saco, conjuntiva tarsal, margen superior e inferior del borde palpebral y piel adyacente al borde libre de los párpados después de eliminar las pestañas y restos necróticos [5, 6, 198, 199]. Aunque se han empleado distintos métodos para estabilizar el TMA, en nuestro caso utilizamos un anillo de simbléfaron para mantener la membrana en el fondo de saco y evitar su desprendimiento temprano. Los injertos se adelgazaron de forma gradual y se desintegraron después de 7-8 días, coincidiendo con otros estudios publicados.

Recientemente se han publicado una serie de casos de pacientes con NET tratados con membrana amniótica sin suturas (ProKera), observándose una eficacia variable [256, 262]. La ventaja de esta técnica radica en la posibilidad de implantar antes la membrana amniótica, pudiendo practicar la intervención en la UCI ya que no requiere microscopio para su realización y se puede llevar a cabo con anestesia tópica, evitando los problemas que se puedan derivar del traslado de estos pacientes tan inestables al quirófano. Sin embargo, la principal desventaja de esta técnica es que solamente se cubre la superficie corneal y el limbo, sin llegar a conjuntiva bulbar, tarsal y al borde libre palpebral, por lo que su eficacia es inferior a un TMA más extenso [263]. Esta técnica debe limitarse a los casos en los que resulta imposible llevar a cabo el TMA convencional y a los pacientes de corta edad cuyo tamaño ocular es menor.

Los buenos resultados obtenidos con TMA en la fase aguda del Lyell han hecho que autores como Gregory y colaboradores sugieran que se puede prescindir del tratamiento con corticoides tópicos o sistémicos [263]. Aunque es posible que el efecto del TMA quede parcialmente enmascarado por recibir simultáneamente corticoides tópicos o sistémicos, creemos que ambos tratamientos se comportan de forma sinérgica disminuyendo las secuelas inflamatorias que se producen en el síndrome de Lyell. En nuestro estudio, todos los pacientes fueron tratados con corticoides tópicos y uno de ellos con corticoides sistémicos y, aunque el reducido tamaño de la muestra limita la extrapolación de nuestros resultados, no encontramos diferencias en la evolución de los pacientes según fueran o no tratados con corticoides sistémicos.

No creemos que los prometedores resultados obtenidos con el TMA puedan restar importancia a los tratamientos sistémicos, ya que el efecto de la membrana amniótica es puramente local y no altera el proceso general. Pensamos que el uso temprano de corticoides tópicos y sistémicos es importante en la prevención del daño en las células madre epiteliales de la superficie ocular en estos pacientes. Con todo, el papel de los tratamientos sistémicos debe ser determinado y validado mediante nuevos estudios más amplios.

### **5.6.1 Afectación ocular en la fase crónica**

En nuestro trabajo, el TMA se realizó en cinco ojos que presentaban defectos epiteliales en conjuntiva bulbar y tarsal, defectos del borde palpebral y alteraciones corneales, que en conjunto son lesiones oculares graves según la clasificación de Power. Al ser el tamaño muestral de este grupo más limitado que el anterior, la interpretación de los datos se centra en la comparación de estos ojos con los del grupo

que presentaron lesiones oculares de igual gravedad y que fueron tratados con terapia convencional.

Durante la fase aguda, la agudeza visual media de este grupo fue igual a la encontrada en los pacientes que recibieron tratamiento convencional; sin embargo, su mejoría a lo largo del seguimiento fue significativamente superior, con una agudeza visual media final de  $0,61 \pm 0,1$ , prácticamente el doble de la obtenida en el otro grupo de pacientes y coincidiendo, estos resultados, con los publicados en otros estudios [269].

El TMA ha mostrado ser eficaz disminuyendo la sintomatología ocular de los pacientes con Lyell. En nuestro estudio, la sensación de cuerpo extraño tras la fase aguda fue un síntoma referido en el 100% de los ojos con afectación grave. A diferencia del grupo que recibió tratamiento convencional, en el que este síntoma estuvo presente en el 100% de los pacientes durante todo el estudio, 3 ojos (60%) de los tratados con TMA dejaron de presentar este síntoma 9 meses después de la intervención.

Algo similar ocurrió con la inestabilidad lagrimal que fue constante en todos los pacientes de ambos grupos al inicio del cuadro. Después de un año de seguimiento, el 40% de los ojos tratados con TMA presentó inestabilidad lagrimal frente al 83% del grupo de pacientes tratados con terapia convencional.

Durante la fase aguda, ambos grupos desarrollaron neovascularización corneal periférica y defectos epiteliales corneales con la misma frecuencia; sin embargo, la mejoría del grupo tratado con TMA fue significativa en relación al grupo que recibió tratamiento convencional. Honavar y colaboradores han puesto de manifiesto la relación entre la persistencia del pannus corneal y la insuficiencia de las células madre limbales en los pacientes con NET [270]. En estos casos, el TMA promueve la

restauración de las condiciones fisiológicas de la superficie ocular reduciendo la neovascularización y los defectos epiteliales sin necesidad de recurrir al trasplante limbal.

En la misma línea, los pacientes tratados con TMA mostraron una menor retracción conjuntival que se tradujo en una mayor profundidad de los fondos de saco conjuntivales y en una mejora de la congestión vascular y la estabilidad del borde palpebral. A los 12 meses, sólo 2 ojos (40%) presentaban un leve simbléfaron que no precisó tratamiento quirúrgico reparador. Por el contrario, hasta el 67% de los pacientes tratados con terapia convencional desarrollaron graves secuelas oculares relacionadas con la retracción conjuntival.

De igual forma, en el grupo tratado con TMA se observó una mejoría significativa de la malposición del borde palpebral y la triquiasis/distiquiasis pasando del 60% al 20% y del 40% al 20%, respectivamente en este periodo. Por el contrario, estas alteraciones progresaron a lo largo del estudio en el grupo que recibió tratamiento convencional.

Como hemos podido comprobar, los resultados obtenidos han sido significativamente mejores en el grupo de pacientes con afectación ocular grave tratados con TMA que los encontrados en el grupo tratado con terapia convencional. Después de un año de seguimiento, encontramos que el 67% de los pacientes con afectación ocular grave en la fase aguda tratados con terapia convencional presentaban simbléfaron, malposición y queratinización del margen palpebral, triquiasis y defectos del epitelio corneal, precisando el 83% de estos ojos cirugía reparadora, mientras que sólo 1 ojo (20%) requirió tratamiento quirúrgico para corregir los defectos palpebrales después del TMA.

El análisis de los parámetros clínicos durante el estudio sugiere una capacidad de la membrana amniótica para restaurar de forma estable numerosas propiedades de la superficie ocular en pacientes con afectación ocular grave en la fase aguda del síndrome de Lyell. Los resultados obtenidos con este tratamiento en nuestro estudio están en consonancia con otros trabajos publicados al respecto. En 2002, John fue el primer autor en publicar su experiencia con la utilización del TMA en el manejo de la superficie ocular de 2 pacientes con síndrome de Lyell [5], encontrando cómo el TMA disminuyó la inflamación y la cicatrización, promoviendo la reepitelización de la superficie ocular dañada en la fase aguda de la enfermedad. Ambos pacientes presentaron en el postoperatorio un epitelio regularizado en ambos ojos, sin simbléfaron, retracción conjuntival u otras deformidades palpebrales. Di Pascuale y colaboradores publicaron, en 2005, resultados similares en un paciente con síndrome de Lyell y afectación del epitelio conjuntival [6]. Tras el TMA no encontraron complicaciones corneales y los 2 ojos tratados sólo mostraron una cicatriz mínima en el borde palpebral y en la conjuntiva tarsal. En 2006, Kobayashy y colaboradores publicaron su experiencia en un niño con lesiones epiteliales en córnea y conjuntiva, observando, 4 meses después del TMA, cicatrices en conjuntiva tarsal superior e inferior de los 2 ojos, un simbléfaron leve y una opacidad corneal periférica en 1 ojo [198]. Peores resultados presentaron Tandon y colaboradores en 2007 en un paciente tratado con TMA, en el que 3 meses después de la cirugía observaron un leve simbléfaron, acortamiento del fondo de saco inferior y cicatrización en la conjuntiva tarsal superior en uno de los ojos, presentando también pequeñas áreas de triquiasis, queratinización de los párpados inferiores y queratopatía punteada inferior [199]. En los últimos años, se han publicando otros artículos que destacan la eficacia del TMA

en la prevención de complicaciones cicatriciales cuando se realiza en la fase aguda del síndrome de Lyell [198, 199, 256, 257, 263-266].

### 5.6.2 Retracción conjuntival

La retracción conjuntival es una de las secuelas más graves de los enfermos con Lyell. En nuestro estudio, todos los ojos con afectación ocular grave en la fase aguda presentaron una manifiesta retracción patológica que fue cuantificada mediante el estudio de los pliegues lacunares. En el grupo de pacientes que recibieron tratamiento convencional encontramos una fuerte asociación entre la retracción conjuntival, la gravedad de la fase aguda y la aparición de secuelas como triquiasis/distiquiasis, malposición del borde palpebral y simbléfaron.

En los ojos tratados con TMA, la retracción conjuntival mejoró durante el estudio en todos los ojos, posiblemente al mejorar las condiciones de la superficie ocular, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Los pliegues plicobulbar y carúnculopectical desaparecieron a los  $36,8 \pm 7,6^\circ$  y  $40,0 \pm 5,8^\circ$  de abducción respectivamente, y solo 1 ojo mostró retracción conjuntival grave a los 12 meses. Estos datos fueron significativamente mejores que los encontrados en los pacientes con igual afectación ocular durante la fase aguda tratados con terapia convencional, en los que encontramos una intensa retracción conjuntival después de un año de seguimiento, desapareciendo los pliegues plicobulbar y carúnculopectical a los  $14,1 \pm 8,0^\circ$  y  $22,5 \pm 5,2^\circ$  respectivamente.

La capacidad del TMA en atenuar la retracción conjuntival en estos pacientes disminuye la frecuencia y gravedad de procesos patológicos como la malposición del borde libre de los párpados, evitando la necesidad de cirugía reparadora en numerosos casos. Solamente un paciente necesitó ser intervenido de un entropión cicatricial al

final del estudio. Igualmente, el TMA promovió la recuperación de los fondos de saco conjuntivales. En conjunto, los efectos sobre la retracción conjuntival mejoraron la sintomatología de los pacientes así como el aspecto estético de la superficie ocular.

### 5.6.3 Ojo seco

Las múltiples propiedades biológicas del TMA hacen que su utilización durante la fase aguda del síndrome de Lyell reduzca el daño sobre la superficie ocular, disminuyendo los mecanismos patogénicos que promueven el ojo seco en estos pacientes, mejorando el número de células caliciformes en la conjuntiva, estabilizando el epitelio corneal y conjuntival, y reduciendo los fenómenos de retracción conjuntival y cicatrización.

En nuestro estudio, solo 2 ojos del grupo de pacientes tratados con TMA presentaron una deficiencia del componente acuoso de la lágrima, definida por niveles anormales en la prueba de Schirmer, después de 12 meses de seguimiento, siendo el valor medio del grupo de  $10,2 \pm 2,2$  mm al final del estudio. Los niveles obtenidos en el BUT fueron mejorando significativamente a lo largo del seguimiento; sin embargo, todos los ojos mostraron niveles de BUT patológicos ( $7,4 \pm 1,3$ ). Pese a todo, estos resultados fueron significativamente mejores que los obtenidos en el grupo de pacientes con afectación ocular grave tratados con terapia convencional. En estos pacientes se encontró una media de  $5,3 \pm 1,0$  mm en la prueba de Schirmer y  $5,3 \pm 1,3$  segundos en la prueba de BUT después de 12 meses de seguimiento. La tinción con rosa de Bengala se comportó de forma similar a las pruebas anteriores, mejorando significativamente al año del TMA.

La osmolaridad de la lágrima es uno de los principales mecanismos implicados en la fisiopatología del ojo seco. En estos pacientes, el aumento de la osmolaridad se

origina por un doble mecanismo; por un lado se produce una disminución del componente acuoso, motivado por el cierre de los ductos de las glándulas conjuntivales y, por otro, existe un incremento de la evaporación como consecuencia del déficit lipídico y la alteración palpebral. En los pacientes del grupo tratado con TMA, la osmolaridad de la lágrima estuvo aumentada en relación al grupo control a lo largo de todo el estudio, pero durante el mismo se observó una mejoría significativa, probablemente debida a una menor evaporación de la lágrima al mejorar los componentes mucínico y lipídico, y el estado de la superficie ocular. La osmolaridad fue significativamente menor en estos pacientes que en los del grupo que recibió terapia convencional.

### 5.6.4 Estudio citológico

La metaplasia escamosa del epitelio corneal y conjuntival, determinada mediante citología de impresión, mejoró de forma significativa después del TMA. Las propiedades biológicas de la membrana amniótica sobre la apoptosis celular, la actividad de los fibroblastos o la reducción de determinadas citoquinas inflamatorias como el TGF- $\beta$ , así como sus efectos sobre la proliferación, migración y diferenciación de las células del epitelio corneal y conjuntival, promueven un aumento en la densidad de células caliciformes en la conjuntiva que, como hemos expresado, es la estirpe celular más dañada en esta enfermedad. Al finalizar el estudio, se produjo una importante mejoría en la densidad de estas células, aunque su número siguió marcadamente disminuido en relación al grupo control.

En comparación con los pacientes tratados con terapia convencional, el TMA mejoró considerablemente el grado de metaplasia escamosa de las células epiteliales no secretoras en córnea y conjuntiva, aumentando asimismo la densidad de células

caliciformes en la conjuntiva de forma significativa después de un año de seguimiento ( $105,5 \pm 7,6$  células/mm<sup>2</sup> en pacientes tratados con TMA frente a  $42,1 \pm 16,5$  células/mm<sup>2</sup> en los pacientes con igual grado de afectación ocular en la fase aguda tratados con terapia convencional).

De igual forma, a nivel corneal, el TMA mejoró de forma significativa el grado de metaplasia escamosa durante el estudio. Después de un año de seguimiento, el epitelio corneal pasó de presentar una metaplasia escamosa media grado 3 en el grupo de pacientes tratados con terapia convencional frente a una metaplasia grado 1-2 en el grupo de pacientes tratados con TMA.

### *5.7 Consideraciones finales*

---

En este estudio hemos encontrado que la utilización del TMA, en los casos con afectación grave de la superficie ocular durante la fase aguda del síndrome de Lyell, disminuye la frecuencia y gravedad de secuelas en la fase crónica de la enfermedad en comparación con la terapia convencional. En líneas generales, los resultados obtenidos en el grupo del TMA se asemejan a los de pacientes con afectación ocular inicial leve que fueron tratados con tratamiento convencional.

En la práctica médica no está sistematizado en qué casos practicar el TMA. En general, se reserva para aquellos en los que hay una afectación ocular grave al inicio de la enfermedad. Gregory y colaboradores no recomiendan este tratamiento en los casos con defectos epiteliales de la superficie ocular inferiores a 1 cm que no sean progresivos, ya que al existir un buen remanente de células madre limbales se regenerarán espontáneamente las áreas lesionadas [263].

A tenor de nuestros resultados, creemos que se puede ampliar la indicación del TMA a casos con menor afectación global en la fase aguda pero que presentan lesiones en conjuntiva tarsal o borde libre palpebral, ya que, al igual que Di Pascuale y colaboradores, pensamos que estas lesiones son predictivas de secuelas cicatriciales. Igualmente, hemos comprobado la importancia de la medición de los pliegues lacunares cuyo borramiento precoz, ya desde la fase aguda, es un indicador clínico fiable de futuras secuelas cicatriciales. Los pacientes con borramiento precoz de los pliegues lacunares desarrollaron más frecuentemente complicaciones oculares graves como simbléfaron, malposición del margen palpebral o triquiasis, independientemente del resto de afectación ocular en la fase aguda, siendo recomendable el TMA ante una retracción conjuntival temprana.

También queremos destacar la importancia del diagnóstico mediante citología de impresión, herramienta que a nuestro juicio permite valorar de forma rápida y precisa el alcance de la afectación celular de la superficie ocular y su recuperación tras realizar el TMA u otras terapias.

Conforme se publiquen nuevos estudios prospectivos se irán conociendo nuevos datos sobre el tratamiento con membrana amniótica así como de otras terapias sistémicas y locales. Por el momento, existe cierta unanimidad en la literatura científica en que el TMA precoz ha demostrado ser eficaz al limitar las secuelas oculares de esta enfermedad, habiéndose dado un paso importante hacia un protocolo de actuación eficaz y consensuada en caso de afectación ocular por síndrome de Lyell.



## *6. Conclusiones*

---



A la vista de los resultados obtenidos en nuestro estudio, llegamos a las siguientes conclusiones:

1. El diagnóstico precoz del síndrome de Lyell es primordial, así como la inmediata supresión del fármaco causante y el rápido ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos.
2. La exploración de la superficie ocular durante la fase aguda es obligatoria porque las secuelas oculares son la complicación más grave y frecuente en los supervivientes.
3. La afectación de la superficie ocular es independiente del agente terapéutico causante del síndrome de Lyell, así como de la afectación mucocutánea y del tratamiento sistémico empleado en la fase aguda.
4. La afectación de la superficie ocular en la fase aguda es el principal factor de riesgo para el desarrollo de secuelas oculares.
5. Las alteraciones en las pruebas clínicas y de laboratorio dependen de la gravedad de la afectación ocular en la fase aguda, siendo el ojo seco la complicación más frecuente.
6. La retracción conjuntival es el factor predictivo más significativo de secuelas oculares.
7. A nivel citológico, la metaplasia escamosa de las células epiteliales de la córnea y la conjuntiva depende de la afectación ocular en la fase aguda, produciéndose una marcada afectación de la población de células caliciformes.

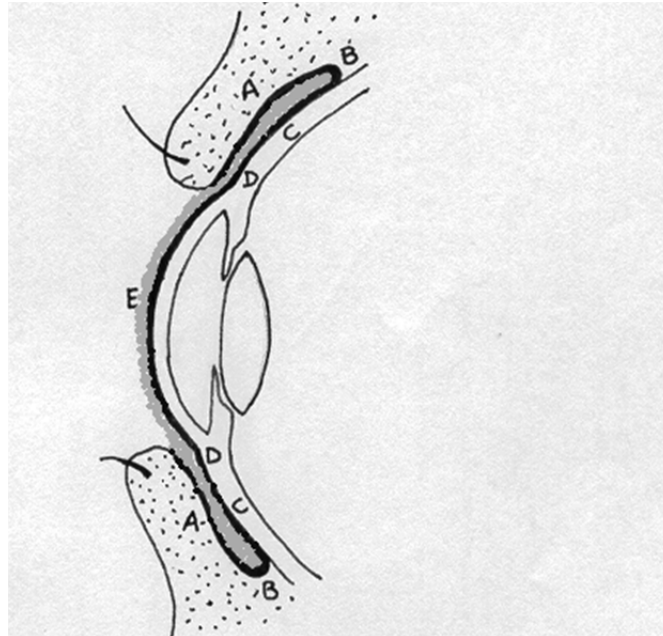
8. La realización precoz del TMA reduce la gravedad de la afectación ocular en la fase aguda y la frecuencia de secuelas con respecto al tratamiento convencional.
9. En pacientes con afectación ocular leve en la fase aguda recomendamos tratamiento con terapia convencional mientras que en pacientes con afectación ocular moderada o grave aconsejamos realizar un TMA.

## *7. Figuras*

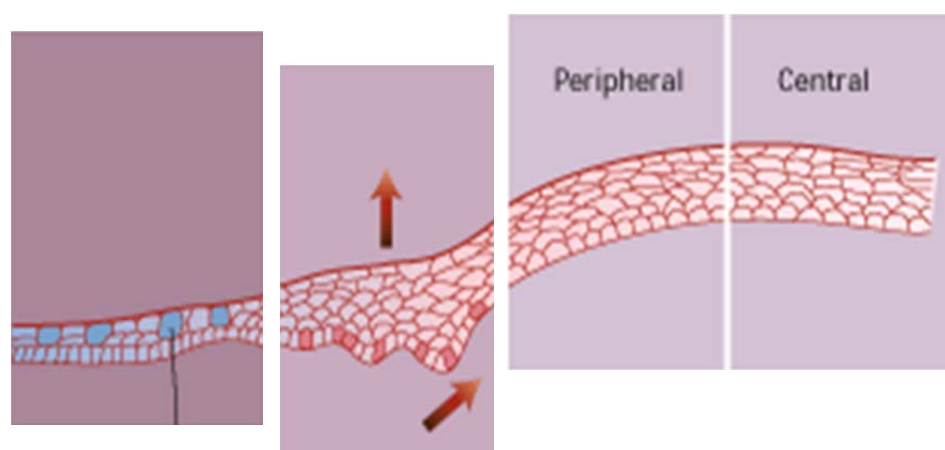
---



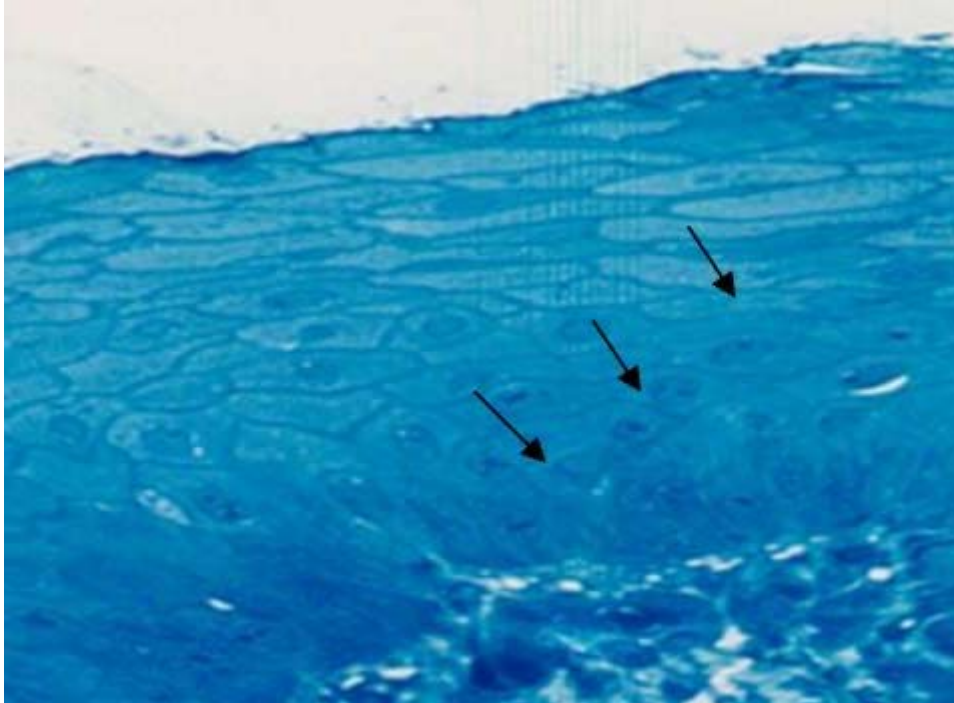
**Figura 1.** Esquema de la superficie ocular: A- conjuntiva palpebral, B- fornix, C- conjuntiva bulbar, D- limbo, E- córnea. La película lagrimal está representada por la línea gris.



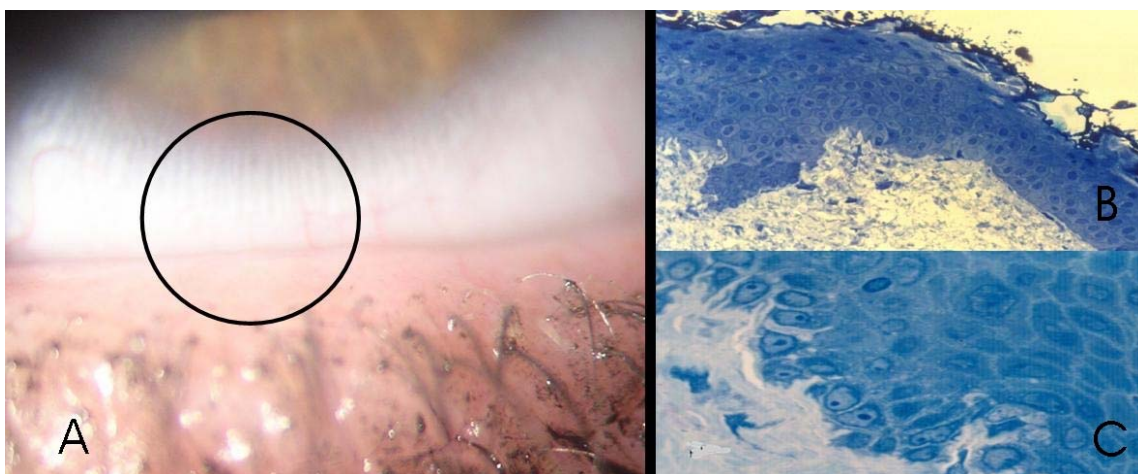
**Figura 2.** Esquema del epitelio de la superficie ocular. El epitelio conjuntival (a la izquierda) se compone de 3 a 7 estratos de células no queratinizadas, intercaladas con abundantes células caliciformes y glándulas lagrimales accesorias. El epitelio limbal (en el centro) presenta el máximo grosor de la superficie ocular con hasta 12 capas celulares. El epitelio de la córnea (a la derecha) tiene entre 5 y 7 capas celulares no queratinizadas. Las flechas esquematizan la renovación del epitelio corneal.



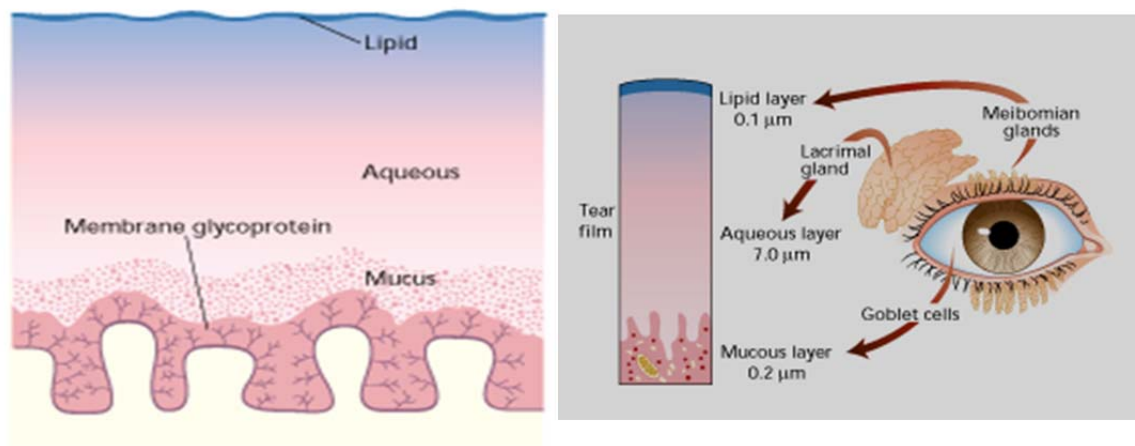
**Figura 3.** *Biopsia limbal que muestra la migración y diferenciación de las células epiteliales de la córnea.*



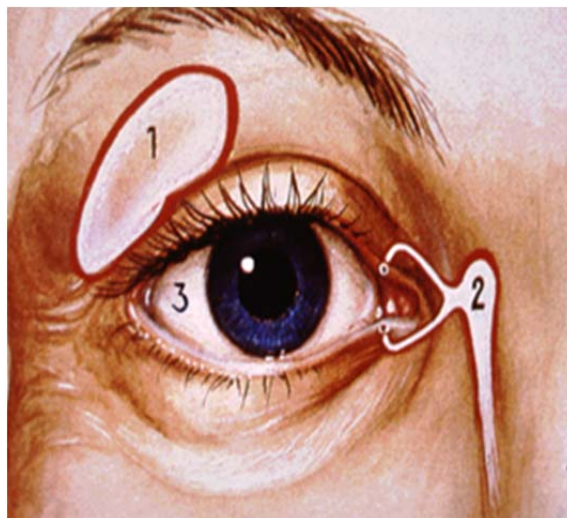
**Figura 4.** *Empalizadas de Vogt. Imagen macroscópica con la lámpara de hendidura (A) y con microscopía óptica (B y C).*



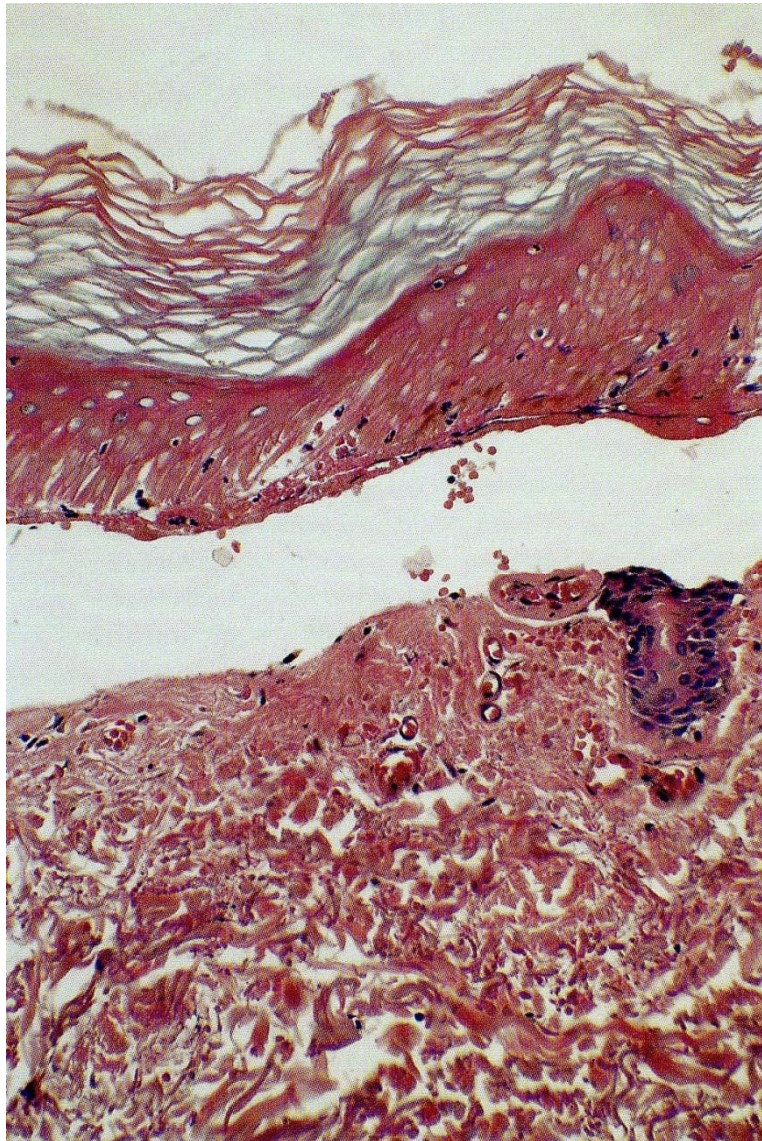
**Figura 5.** Esquema en la que se representa la disposición espacial de las tres capas de la película lagrimal. La capa mucínica es la más profunda. La capa acuosa ocupa una posición intermedia y supone el componente más abundante de la lágrima. La capa lipídica es la más superficial (izquierda). Esquema de la película lagrimal y las células que producen sus tres capas (derecha).



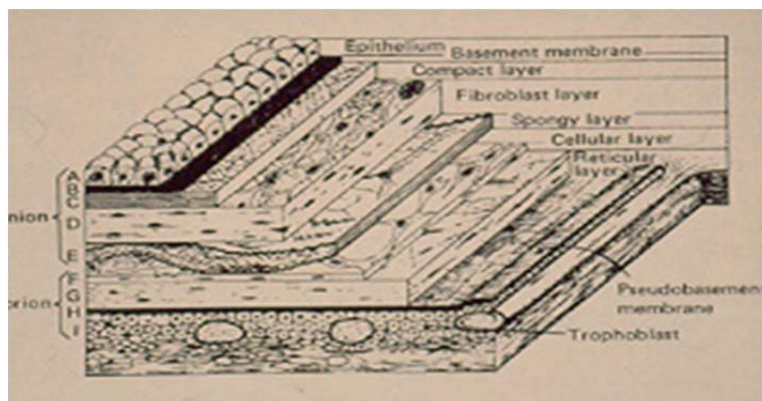
**Figura 6.** Esquema del aparato lagrimal: 1. glándula lagrimal, 2. vías lagrimales, 3. cuenca lagrimal.



**Figura 7.** *Biopsia cutánea de un paciente con síndrome de Lyell. Existe escasa infiltración celular en la dermis y se aprecia una ampolla subepidérmica con necrosis de la epidermis suprayacente.*



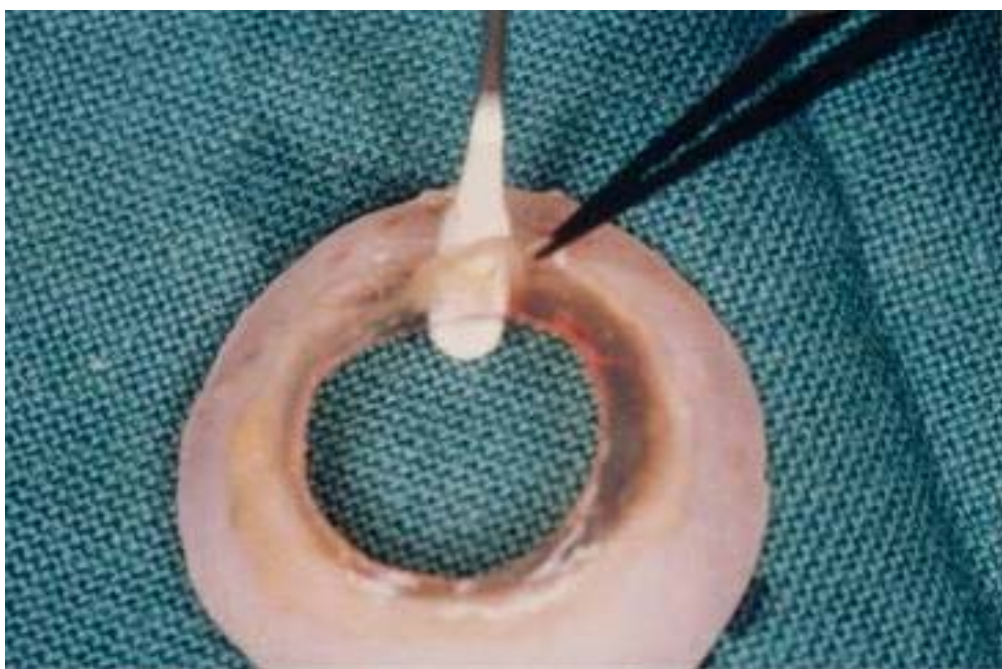
**Figura 8.** *Esquema de las diferentes capas de la membrana amniótica.*



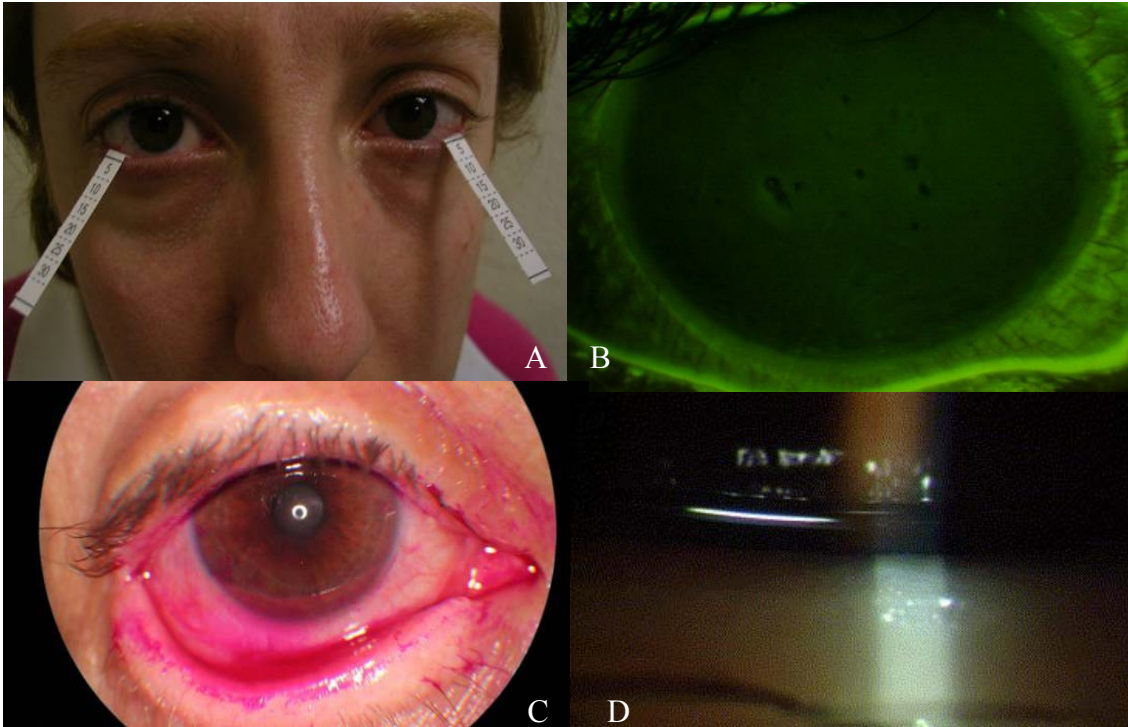
**Figura 9.** *Imagen histológica de la membrana amniótica. Se aprecian epitelio, estrato compacto y capa de fibroblastos.*



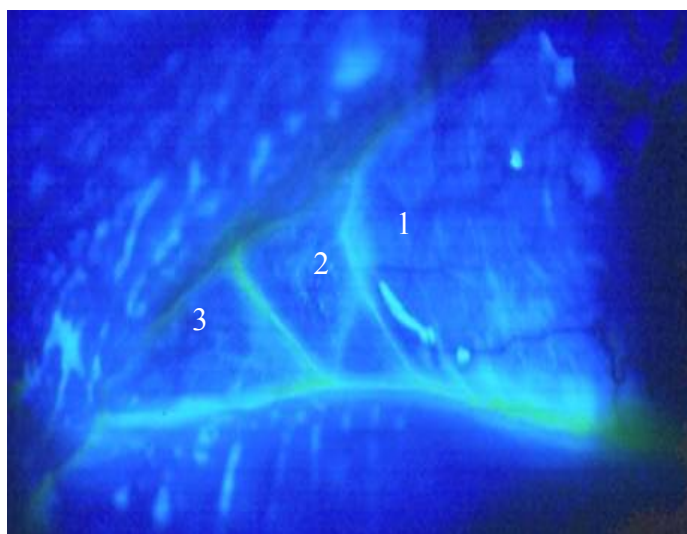
**Figura 10.** *Preparación del anillo limbal de donante cadáver tras haber obtenido el botón corneal para queratoplastia.*



**Figura 11.** *Pruebas Clínicas. A: Test de Schirmer sin anestesia; B: Test de BUT. Primeras lagunas de desecación en la película lagrimal precorneal; C: Tinción conjuntival con rosa de Bengala; D: Medición de la altura del menisco lagrimal.*



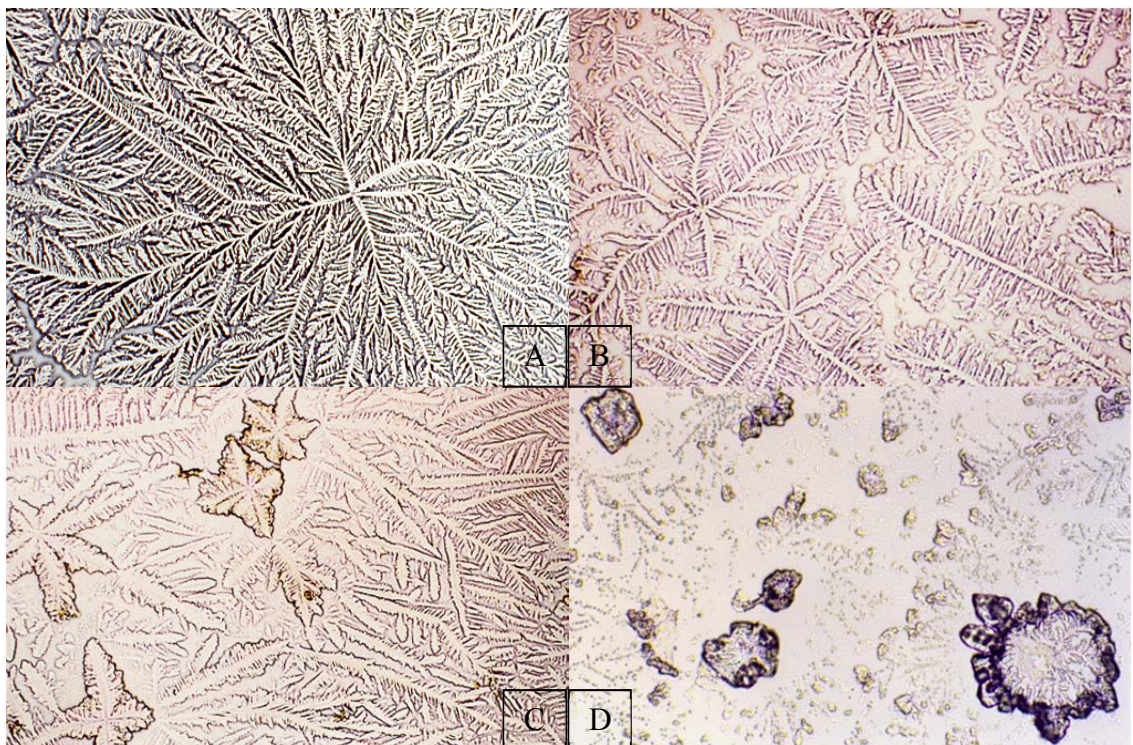
**Figura 12.** *En la fotografía se aprecian los tres pliegues lacunares en la máxima abducción del ojo (55-60 grados) en un individuo del grupo control. 1: pliegue plicobulbar, 2: pliegue carúnculopical, 3: pliegue dermocaruncular.*



**Figura 13.** *Recogida de muestra lagrimal mediante tubo capilar para evaluación de la osmolaridad. A la derecha, microosmómetro modelo-3MO.*



**Figura 14.** *Clasificación de Rolando de la cristalización lagrimal. A. Grado 1: arborización uniforme en hojas de helecho, sin espacio entre las hojas. B. Grado 2: arborización con hojas más pequeñas, menos ramificadas y más separadas. C. Grado 3: cristalización en hojas muy pequeñas, incompletas y muy separadas. D. Grado 4: solamente se observan granos dispersos y detritus. Tamaño original x40.*



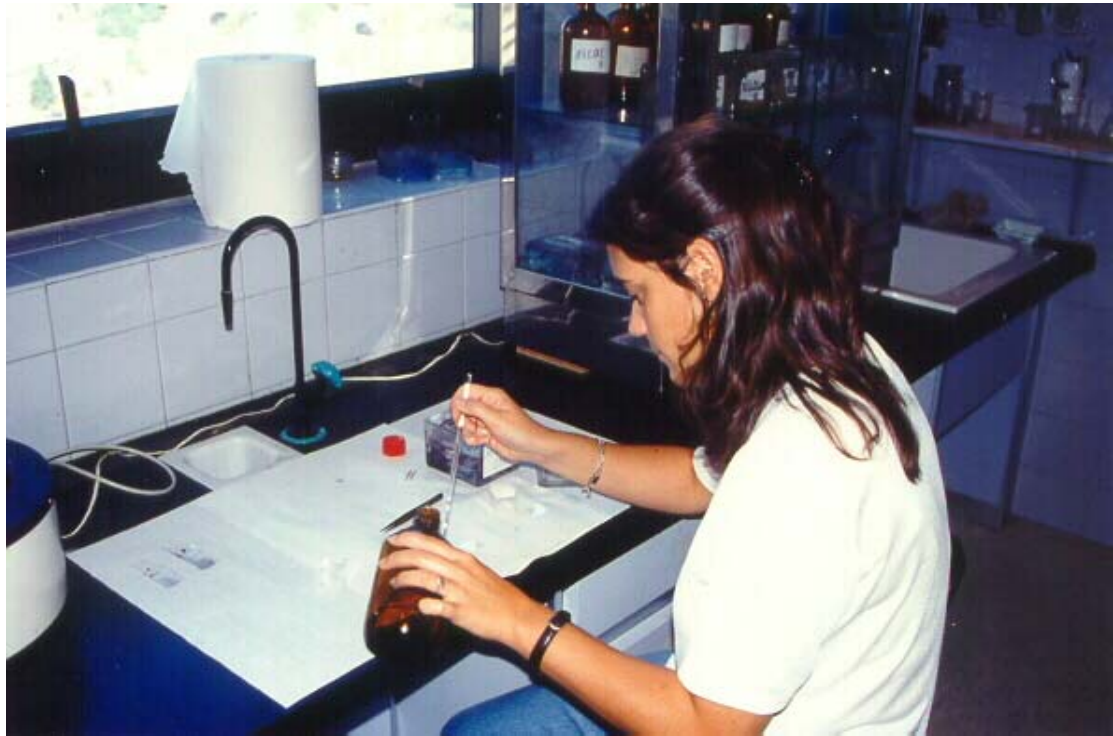
**Figura 15.** *Aplicación de la tira de papel sobre la superficie ocular para recoger las muestras para el estudio citológico.*



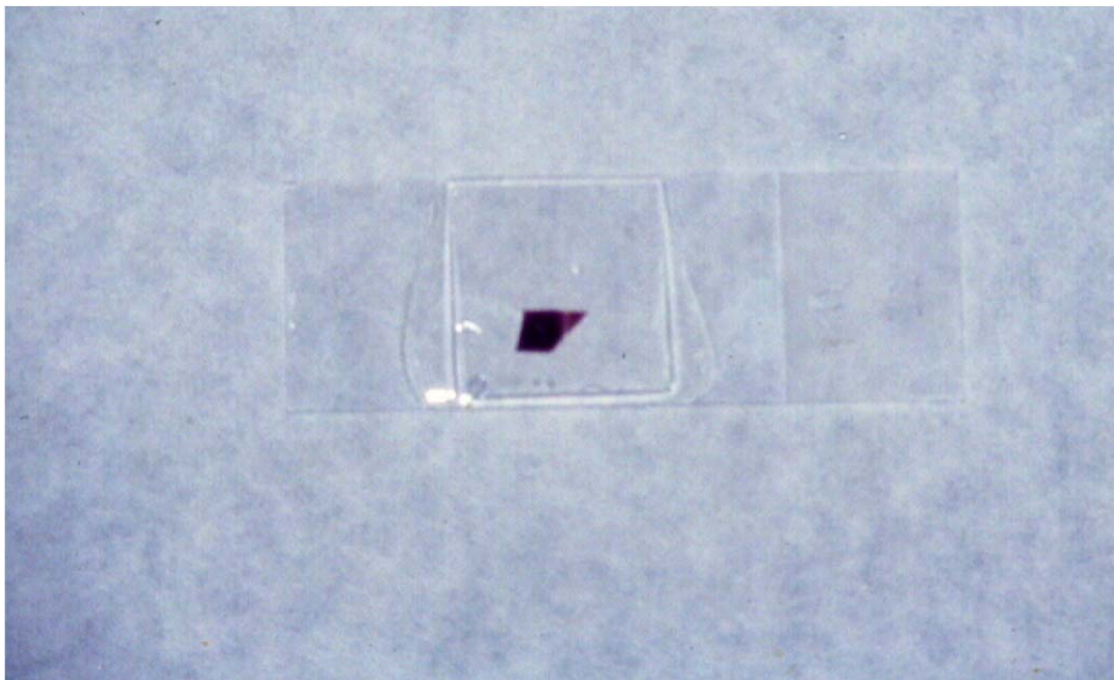
**Figura 16.** *Productos empleados en la tinción PAS-hematoxilina.*



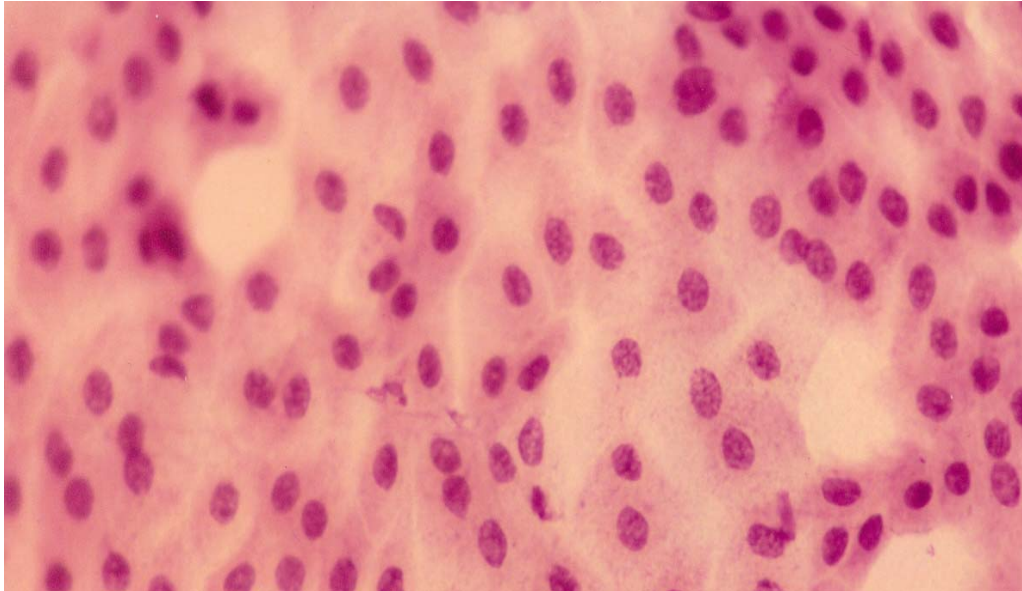
**Figura 17.** *Tinción de las muestras de citología de impresión.*



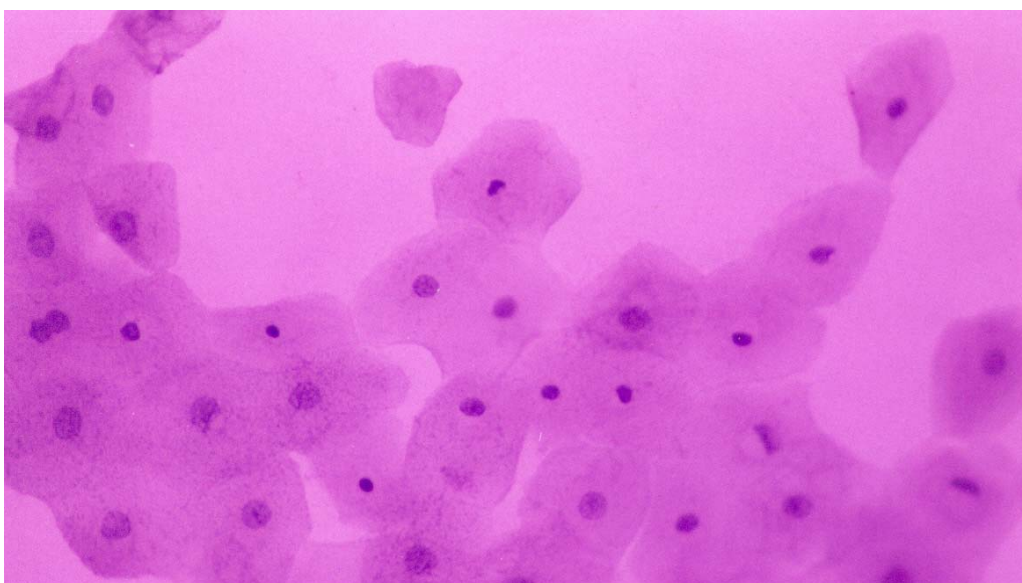
**Figura 18.** *Muestra preparada para observar con microscopio.*



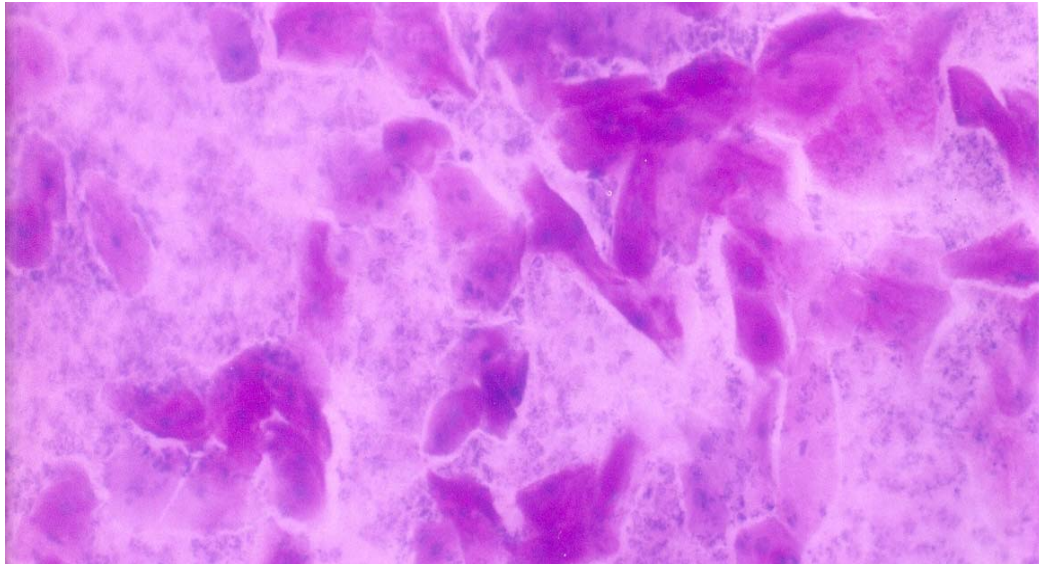
**Figura 19.** *Citología de impresión corneal. Metaplasia escamosa grado 0-1. Las células presentan un tamaño entre 300 y 400 micras<sup>2</sup> con una relación N:C entre 1:3 y 1:4. Los citoplasmas muestran tinción eosinófila y no existen alteraciones nucleares. Las células permanecen mayoritariamente unidas pero aparecen algunos claros entre ellas. Tinción PAS-hematoxilina. Tamaño original x40.*



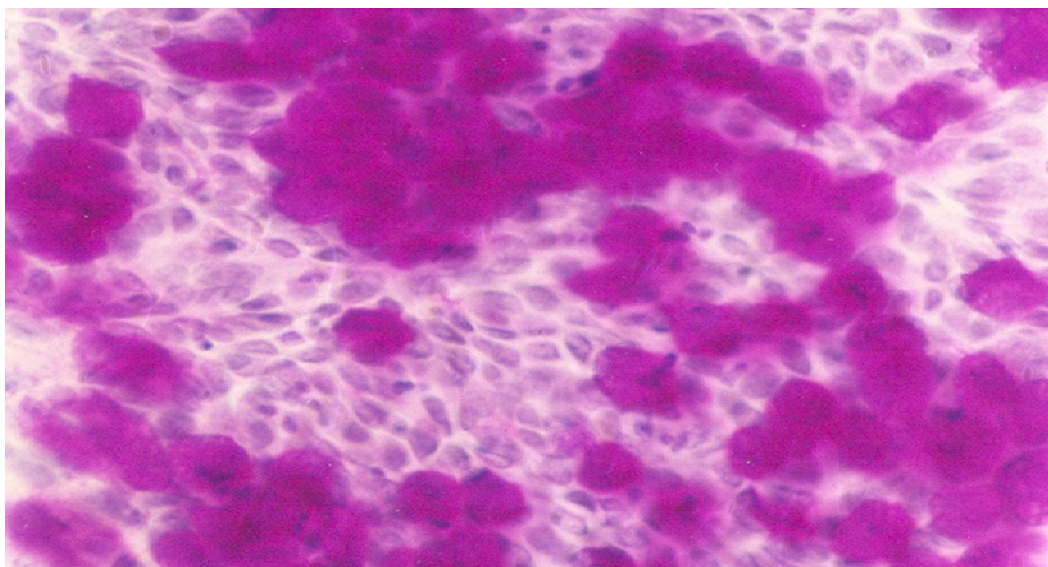
**Figura 20.** *Citología corneal. Metaplasia escamosa grado 2-3. El tamaño celular es mayor a 500 micras<sup>2</sup> y la relación N:C varía entre 1:6 y 1:17. En la citología las células se encuentran moderadamente separadas. El citoplasma presenta una leve tinción eosinófila y se observan alteraciones nucleares (binucleados, serpentiformes y, ocasionalmente, picnóticos). Tinción PAS-hematoxilina. Tamaño original x40.*



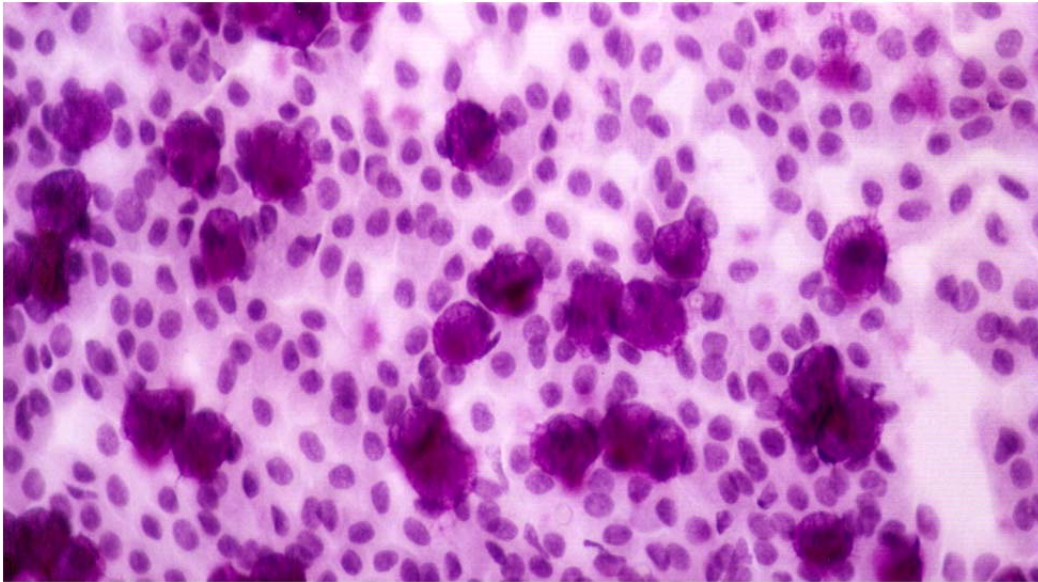
**Figura 21.** *Citología corneal. Metaplasia escamosa grado 4-5. Las células tienen un tamaño de entre 1800 y 2500 micras<sup>2</sup> y la relación N:C es de 1:18 a 1:25. En la citología las células están totalmente separadas. Presentan un citoplasma basófilo y alteraciones celulares como núcleos picnóticos y, con frecuencia, células anucleadas y queratinizadas. Tinción PAS-hematoxilina. Tamaño original x40.*



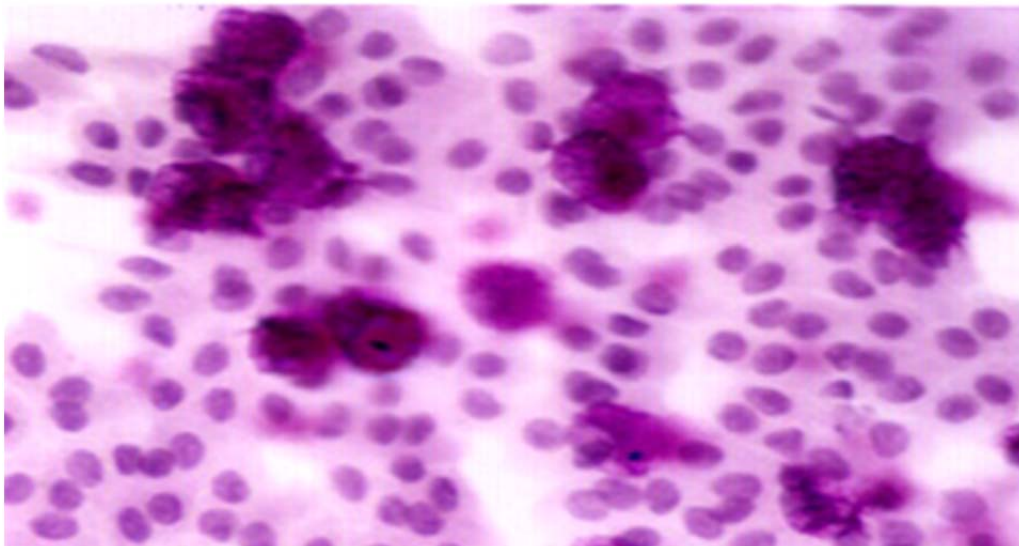
**Figura 22.** *Citología de impresión conjuntival. Metaplasia escamosa grado 0. Las células epiteliales no secretoras tienen un tamaño normal (200-300 micras<sup>2</sup>), con relación N:C de 1:2 a 1:3. Las células presentan citoplasma eosinófilo y están agrupadas sin espacios intercelulares. No hay alteraciones nucleares. Las células caliciformes son muy numerosas y con citoplasma PAS-positivo. Tinción PAS-hematoxilina. Tamaño original x40.*



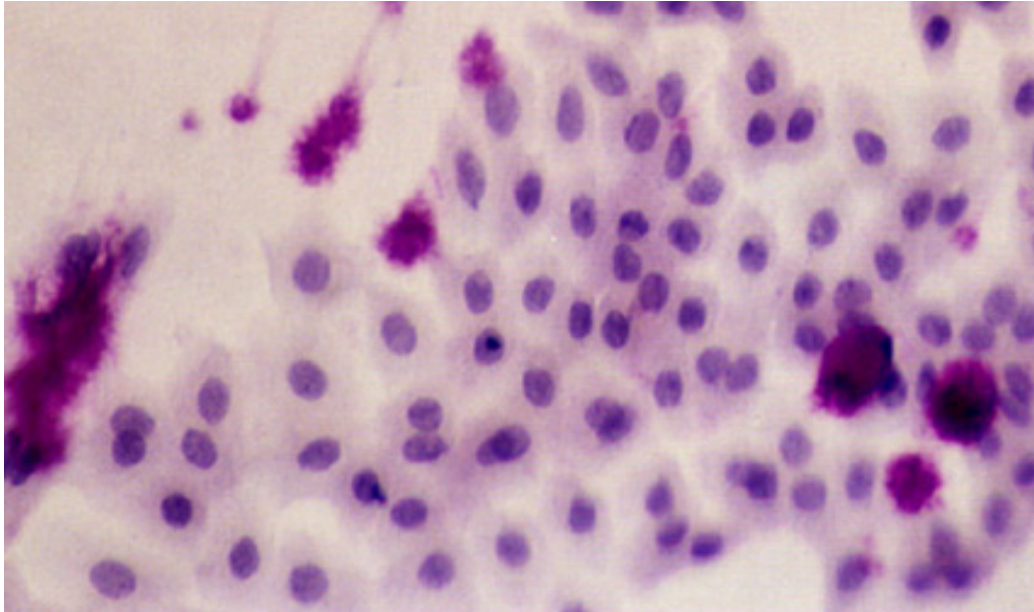
**Figura 23.** *Citología de impresión conjuntival. Metaplasia escamosa grado 1. Las células epiteliales no secretoras son ligeramente más grandes (200-350 micras<sup>2</sup>) y la relación N:C de 1:3 a 1:4, Las células presentan citoplasma eosinófilo, sin alteraciones nucleares. Aunque siguen agrupadas, hay algunos espacios intercelulares. Las células caliciformes están en menor número. Tinción PAS-hematoxilina. Tamaño original x40.*



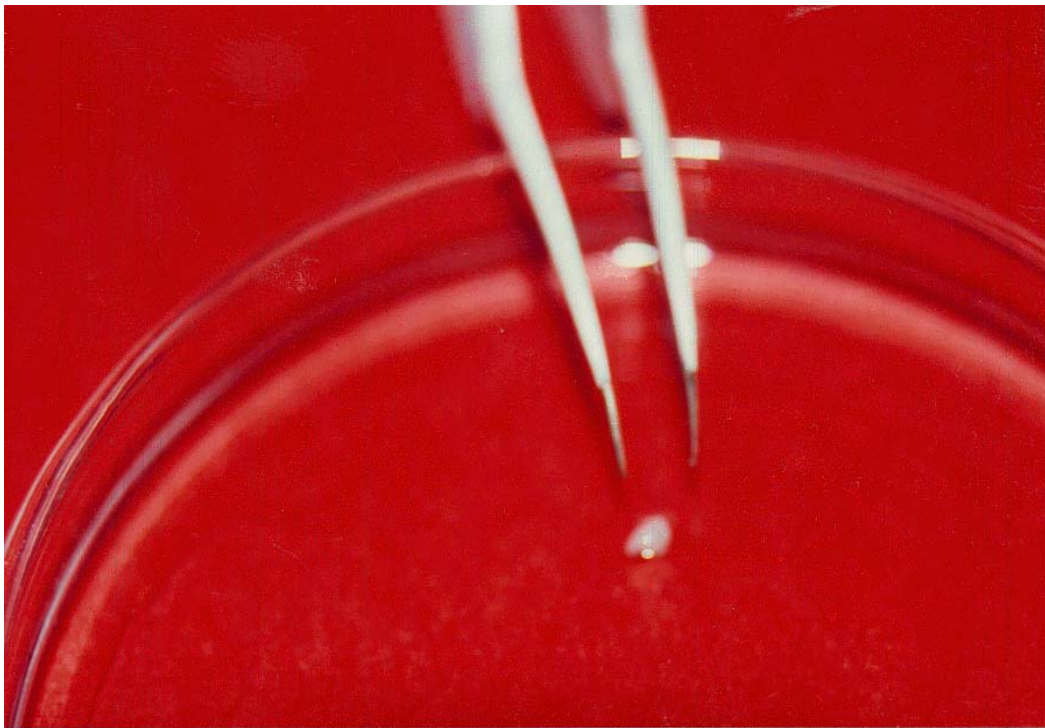
**Figura 24.** *Citología de impresión conjuntival. Metaplasia escamosa grado 2. Las células epiteliales no secretoras son ligeramente mayores (350-500 micras<sup>2</sup>), con relación N:C de 1:5. El citoplasma celular es eosinófilo y, ocasionalmente, hay células binucleadas. El número de células caliciformes es menor (200-300 células/mm<sup>2</sup>). Tinción PAS-hematoxilina. Tamaño original x40.*



**Figura 25.** Citología de impresión conjuntival. Metaplasia escamosa grado 3-4. Las células epiteliales no secretoras presentan mayor tamaño (500-1600 micras/mm<sup>2</sup>) con relación N:C entre 1:10 y 1:20. Hay frecuentes espacios intercelulares. Las células presentan citoplasma metacromático o basófilo, y distintas alteraciones nucleares. Las células caliciformes están considerablemente reducidas (10-200 células/mm<sup>2</sup>). Tinción PAS-hematoxilina. Tamaño original x40.



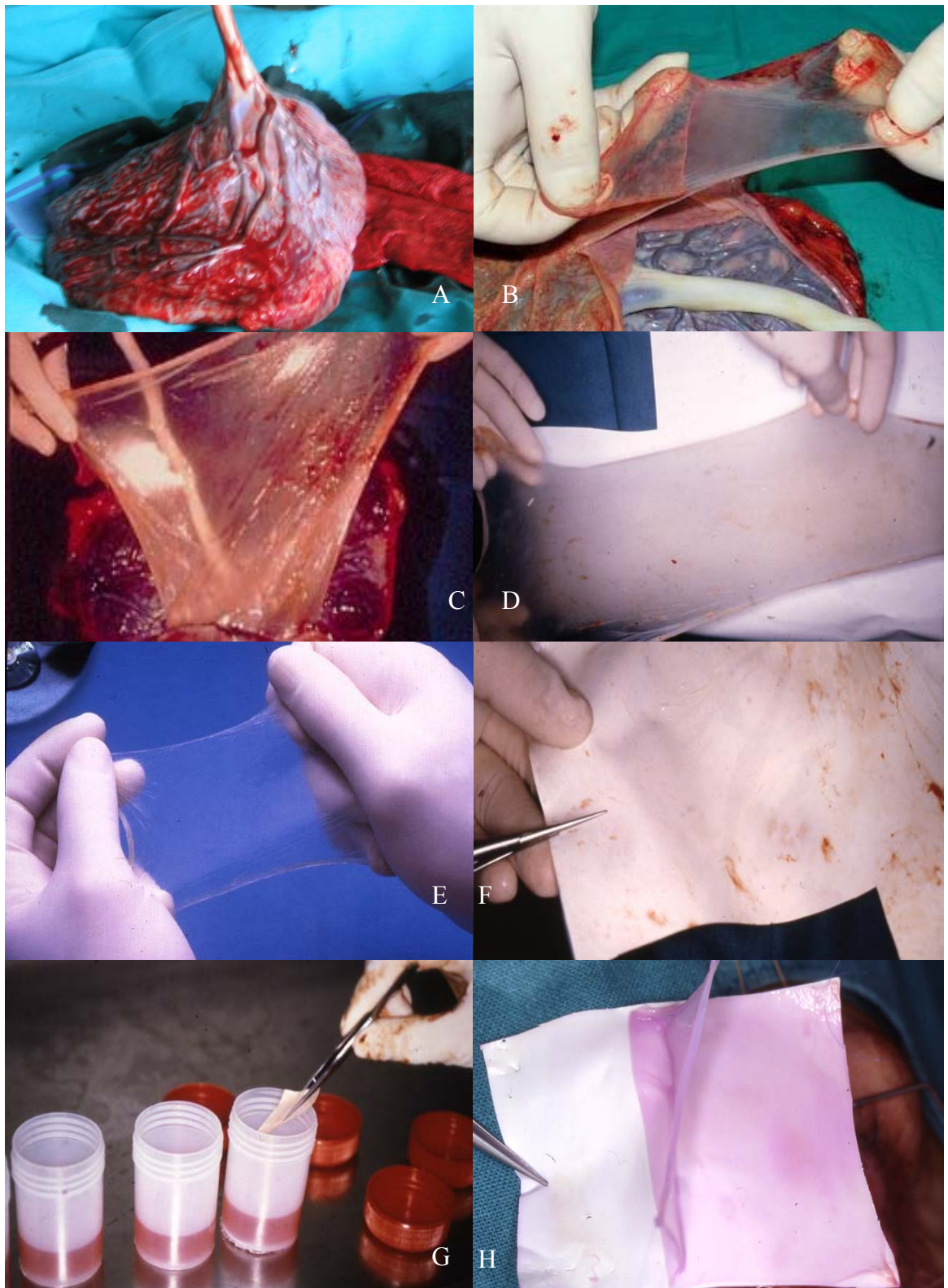
**Figura 26.** Muestra limboconejal para biopsia.



**Figura 27.** *Campana de flujo laminar. La membrana amniótica se prepara y conserva en condiciones de máxima esterilidad.*

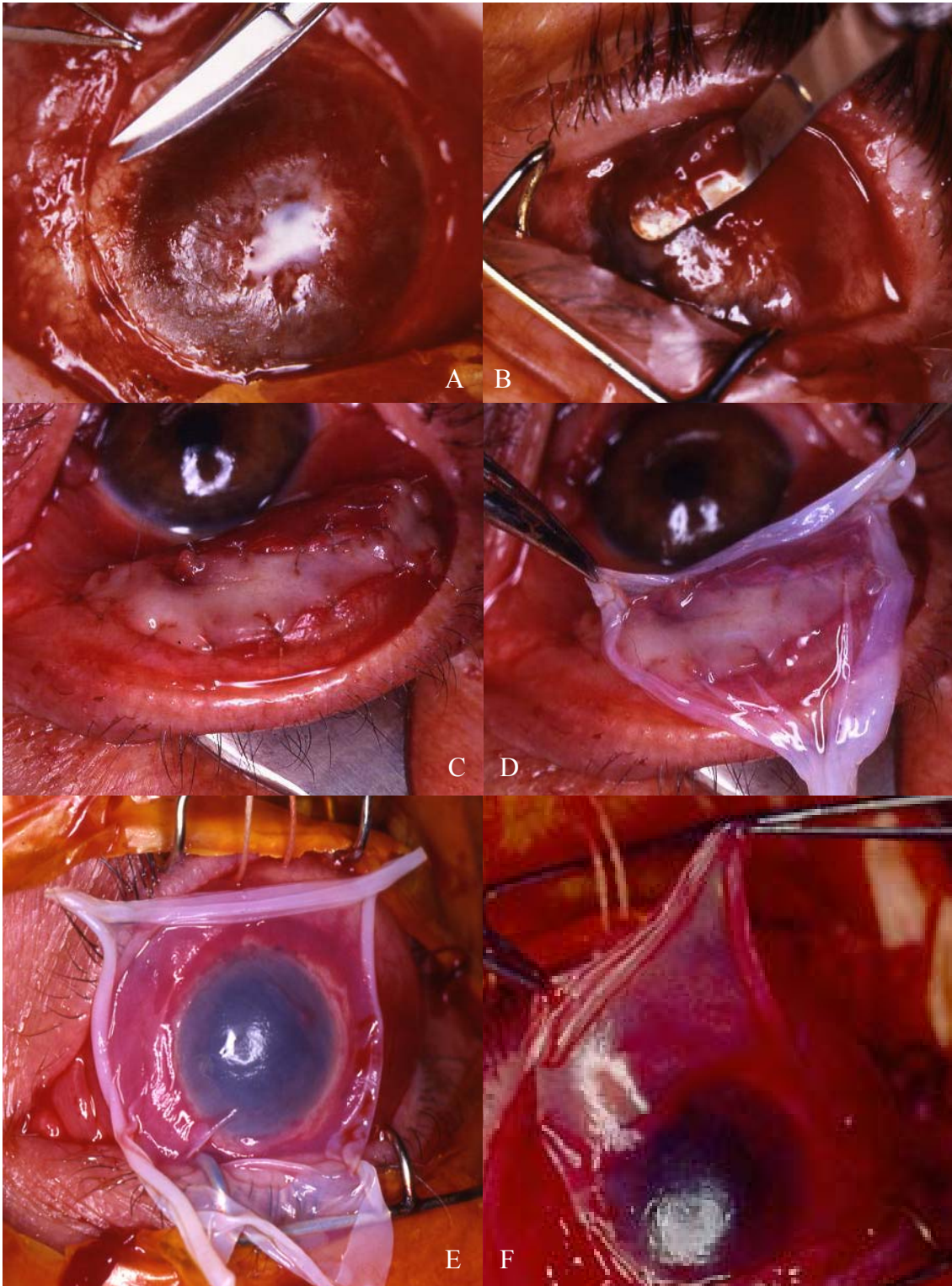


**Figura 28.** Preparación de la membrana amniótica. **A:** Placenta. **B:** Placenta, cordón umbilical y MA. **C:** Separación de las membranas ovulares de la placenta. **D:** Limpieza de restos hemáticos y separación de ambas membranas ovulares. **E:** La MA ya separada se coloca sobre el papel de nitrocelulosa con el epitelio hacia arriba. **F:** La MA junto con el papel de nitrocelulosa se corta en piezas para su conservación. **G:** Las piezas se almacenan en tubos con el medio de conservación. **H:** Separación de la MA del papel de nitrocelulosa durante la intervención.



**Figura 29.** *Trasplante de membrana amniótica en la superficie ocular.*

*A y B: Disección y extirpación de restos fibrovasculares de la superficie ocular. C y D: Sutura de MA en úlceras de la conjuntiva tarsal y borde palpebral. E: La MA se despliega sobre la superficie ocular. F: La MA se sutura y tensa sobre la superficie ocular.*



**Figura 30.** Cuadro clínico. Paciente con síndrome de Lyell por amoxicilina, tratado en la UCI con terapia convencional. Se aprecia rash eritematoso en tronco, cara y miembros superiores e inferiores, con afectación de mucosa oral y genital.



**Figura 31.** Cuadro clínico. Mismo paciente de la figura anterior. A mayor aumento se pueden observar máculas purpúricas difusas y coalescentes.



**Figura 32.** Cuadro clínico. Detalle del paciente anterior en el que se aprecia ulceración y necrosis en la mucosa bucolabial.



**Figura 33.** Cuadro clínico. Afectación de la mucosa urogenital y máculas confluentes en forma de dianas atípicas con centro necrótico.



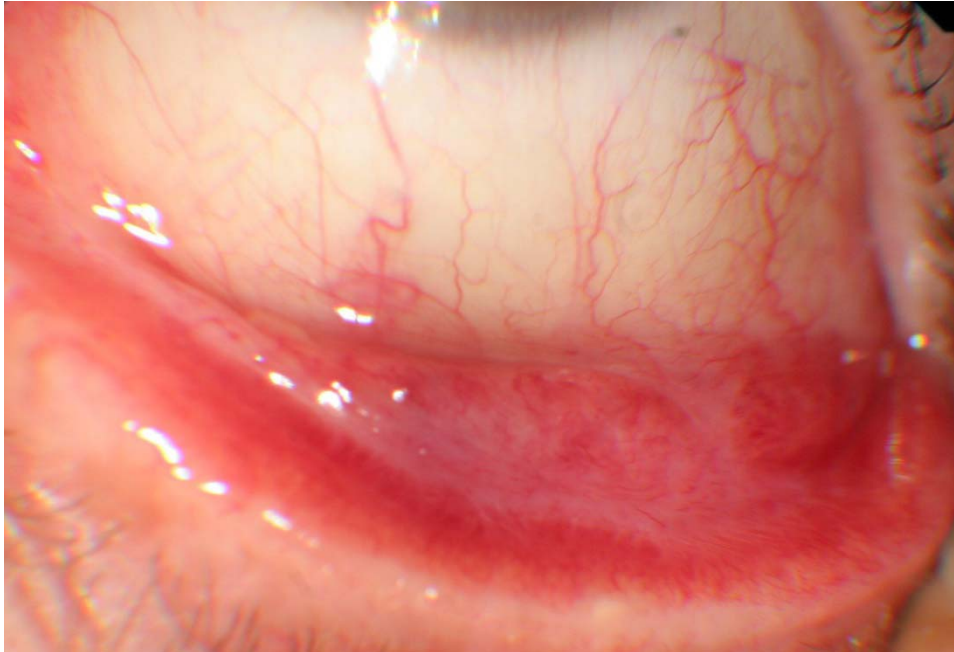
**Figura 34.** Cuadro clínico. Necrosis epidérmica plantar en un paciente ingresado por Lyell por alopurinol.



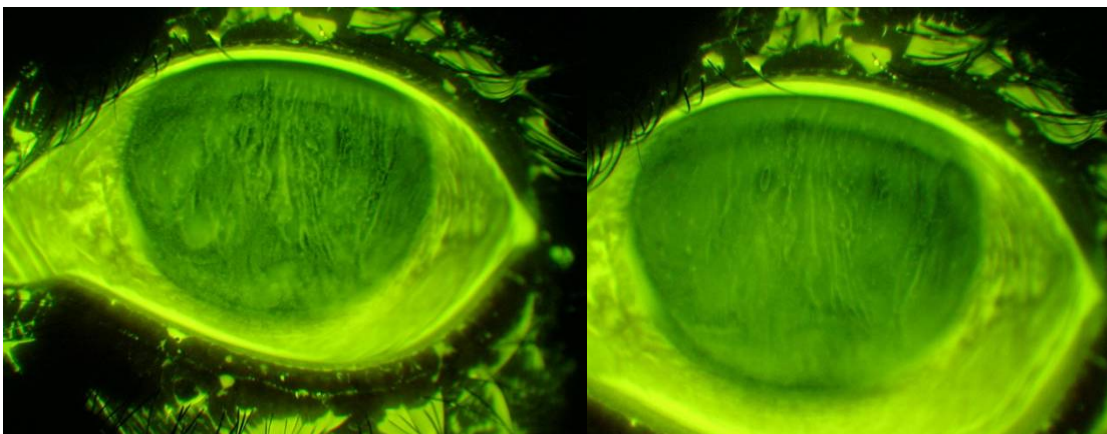
**Figura 35.** Cuadro clínico. Afectación cutánea grave en paciente con síndrome de Lyell por fenobarbital. Se observan ampollas flácidas y grandes áreas de dermis expuesta con necrosis epidérmica en sábana.



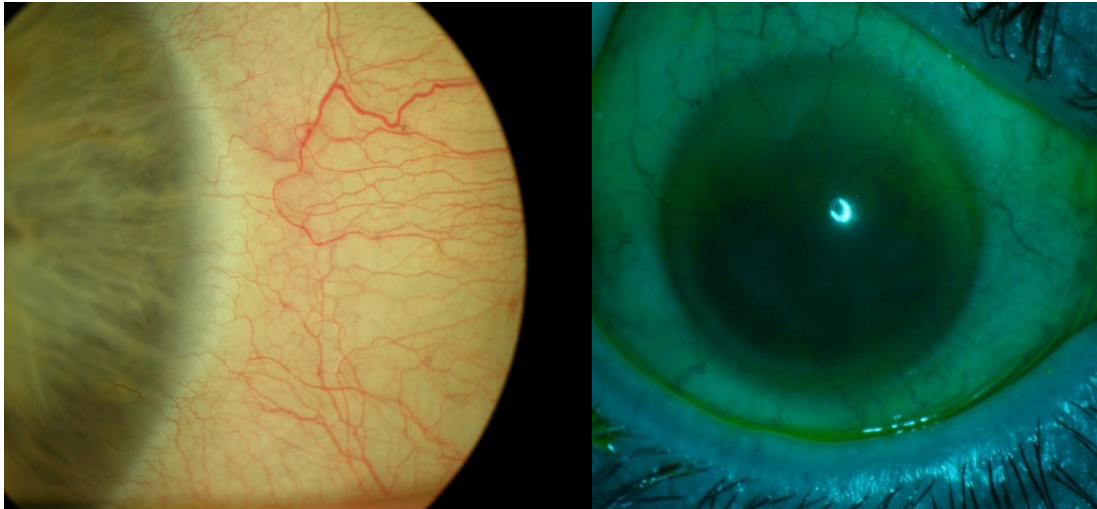
**Figura 36.** *Afectación ocular. Paciente con afectación moderada en la fase aguda de un síndrome de Lyell. La conjuntivitis membranosa presentó buena respuesta al tratamiento convencional.*



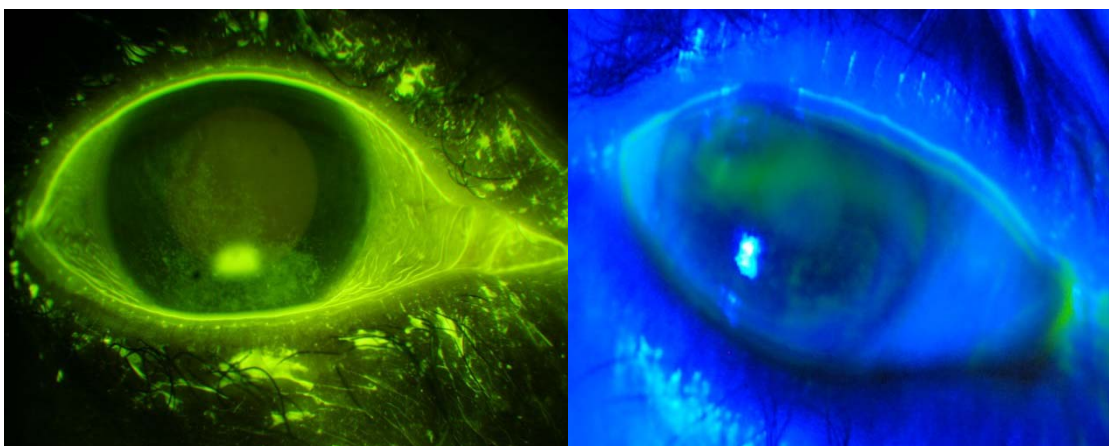
**Figura 37.** *Estabilidad lagrimal. En la revisión del primer mes se aprecia un patrón de distribución lágrimal alterado en un paciente con afectación ocular leve tratado con terapia convencional en la fase aguda de la enfermedad (izquierda). A los 6 meses se observa una mejoría de la inestabilidad lagrimal (derecha).*



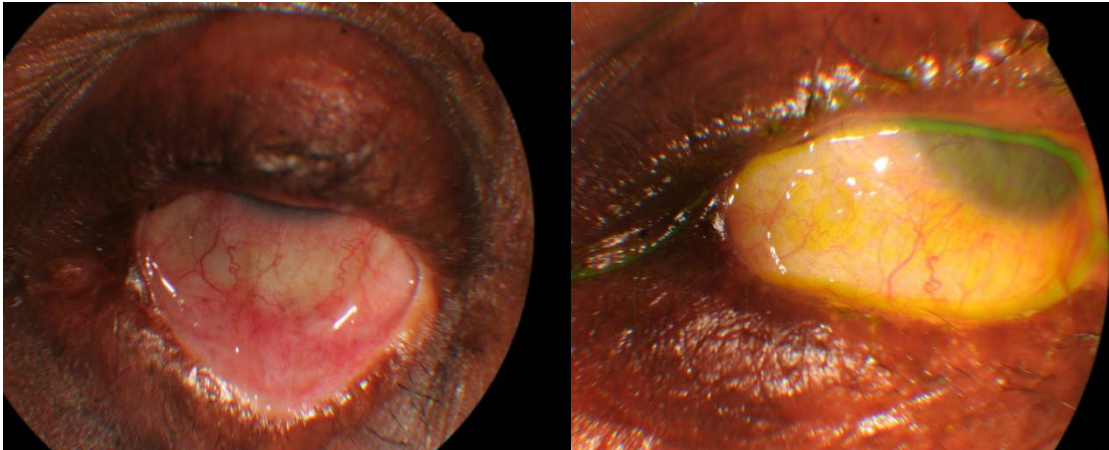
**Figura 38.** *Neovascularización corneal. Al final del estudio en el grupo tratado con terapia convencional se observa una fina neovascularización corneal en un ojo con afectación moderada (izquierda) y un caso más intenso en un ojo con afectación grave (derecha).*



**Figura 39.** *Defectos epiteliales. Defectos epiteliales corneales persistentes al final del estudio en dos ojos con afectación grave y moderada (izquierda y derecha respectivamente) tratados con terapia convencional.*



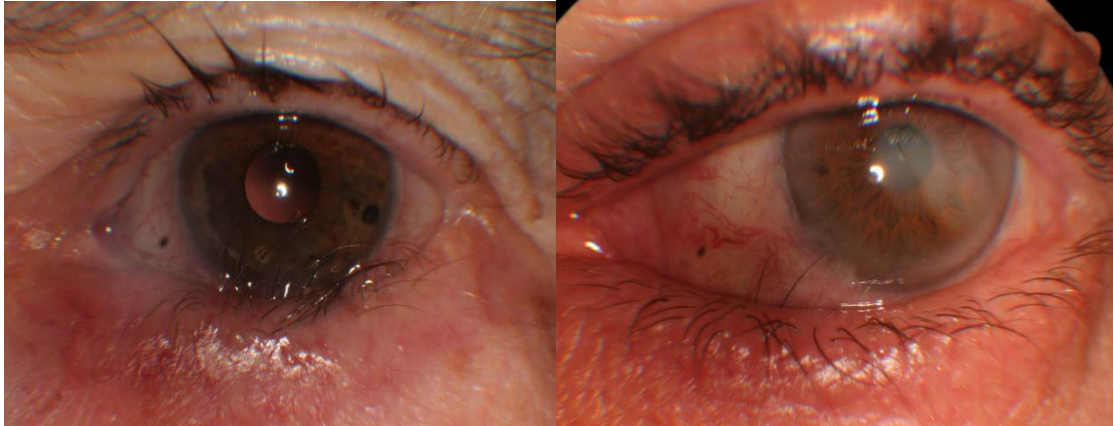
**Figura 40.** *Simbléfaron/anquilobléfaron. Paciente con graves secuelas crónicas en conjuntiva, córnea y párpados un año después de un síndrome de Lyell. Se observan anquilobléfaron, pérdida de fondo de saco inferior por simbléfaron, queratinización del borde palpebral e insuficiencia limbal.*



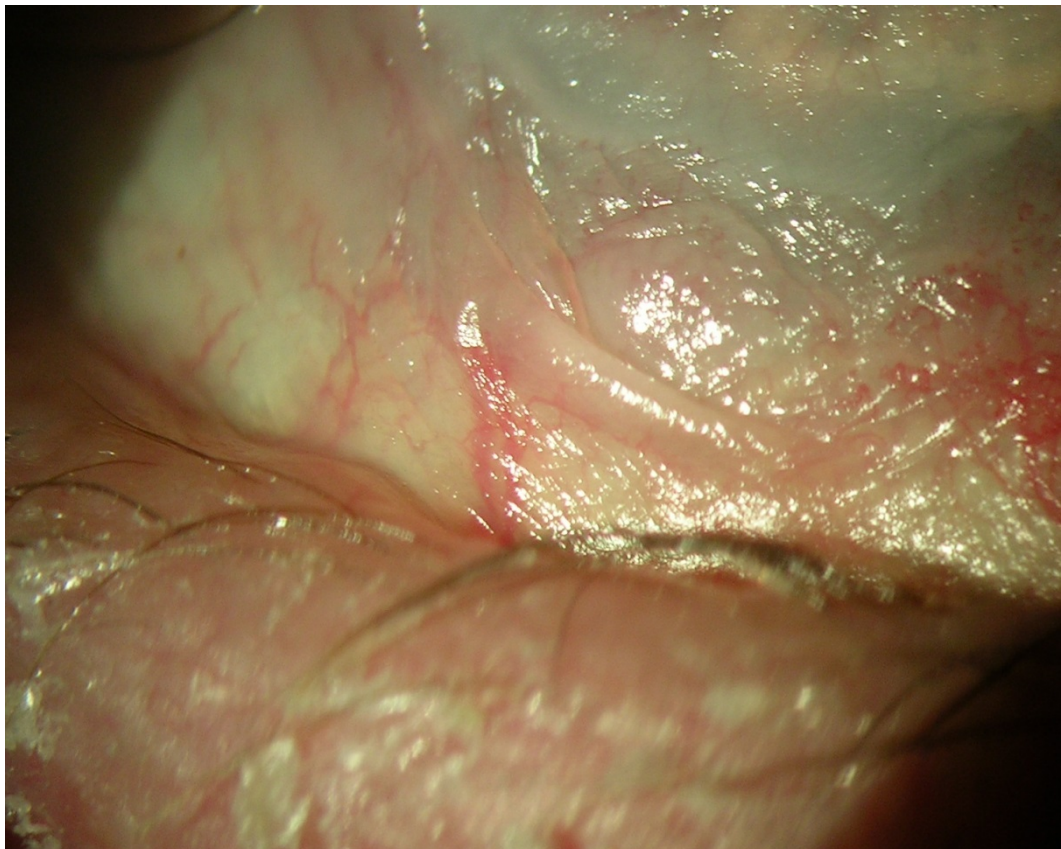
**Figura 41.** *Simbléfaron. Acortamiento del fondo de saco inferior y simbléfaron en un paciente con afectación moderada durante la fase aguda. También se observa queratinización del borde libre palpebral y cicatrización del punto lagrimal.*



**Figura 42.** *Triquiasis-distiquiasis. Pacientes con triquiasis (izquierda) y distiquiasis (derecha) a los 12 meses de la fase aguda de un síndrome de Lyell.*



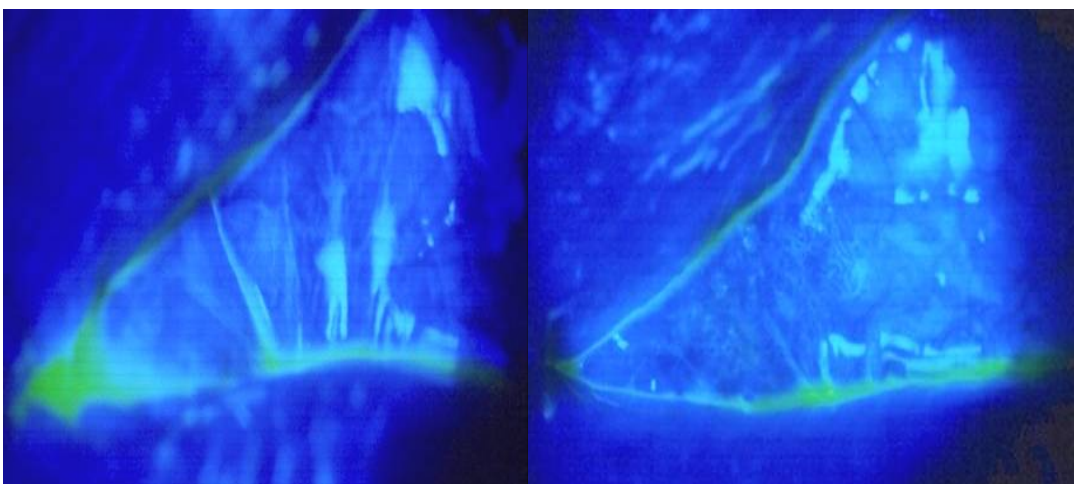
**Figura 43.** *Malposición del borde palpebral. Entropión medial, retracción conjuntival y alteración del epitelio corneal en un paciente con afectación ocular severa.*



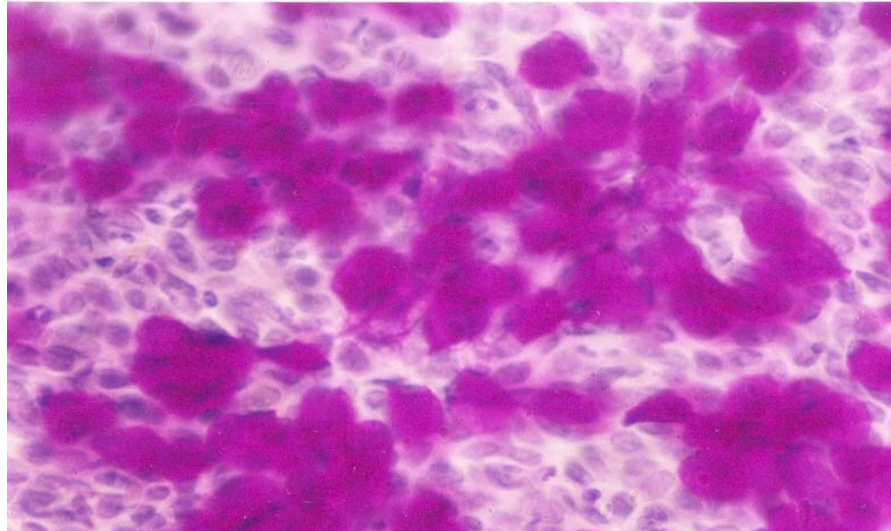
**Figura 44.** Cirugías reparadoras de los defectos palpebrales. Tira tarsal lateral (izquierda) e injerto mucoso labial (derecha).



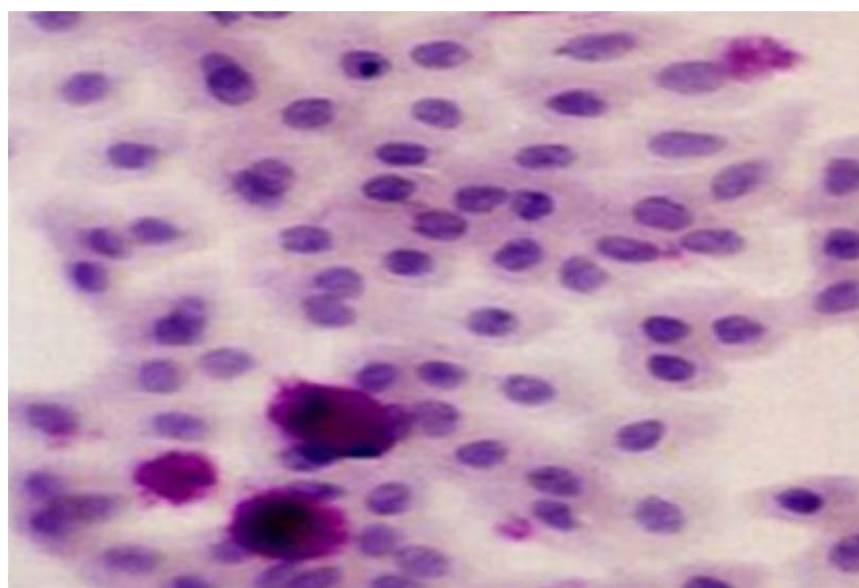
**Figura 45.** Retracción conjuntival. En la figura de la izquierda se aprecia cómo empiezan a borrarse la parte superior de los pliegues plicobulbar y carúnculopectal con 35 grados de abducción. Con una mayor abducción se produce una desaparición total de los pliegues (derecha).



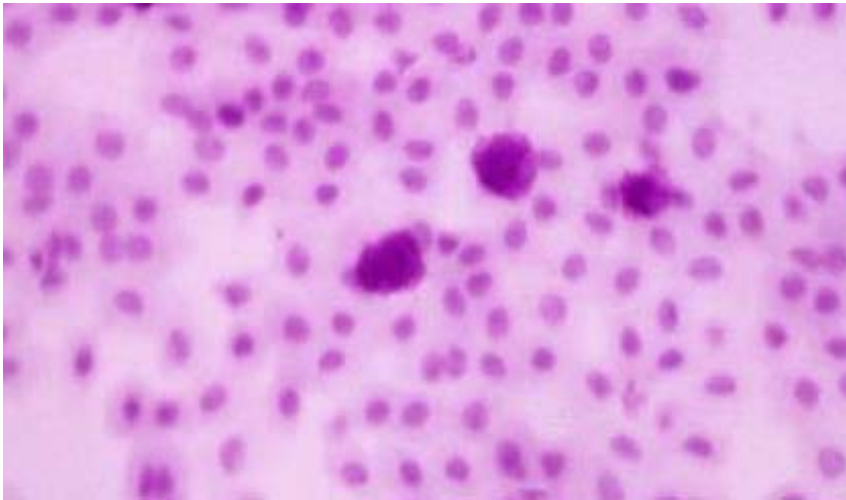
**Figura 46.** *Citología de impresión conjuntival de un individuo del grupo control. Metaplasia escamosa grado 0. Las células epiteliales no secretoras son pequeñas y redondas, sin alteraciones nucleares. Hay numerosas células caliciformes con una intensa tinción citoplasmática PAS positivo. Tinción PAS-hematoxilina. Aumento 40x.*



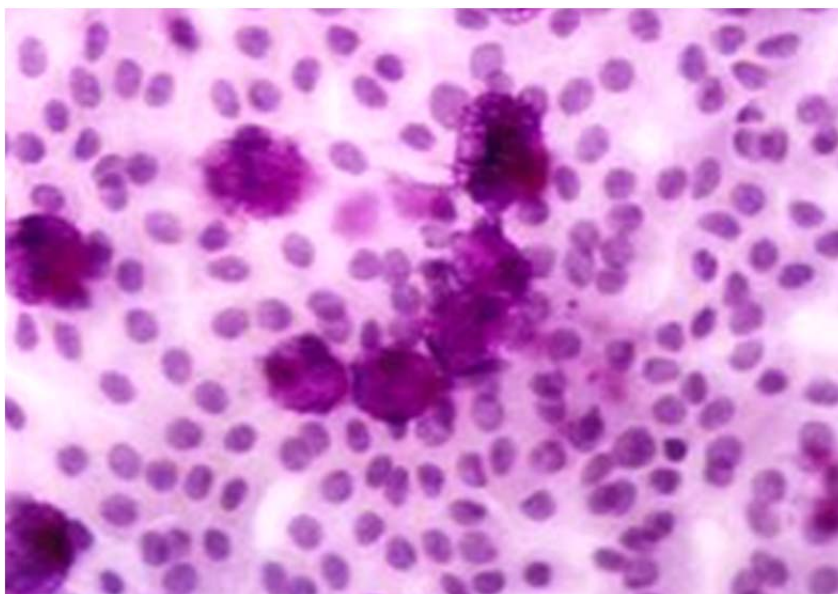
**Figura 47.** *Citología de impresión conjuntival de un paciente con síndrome de Lyell. Las células epiteliales no secretoras tienen un grado moderado de metaplasia escamosa, mientras que las células caliciformes están en escaso número, aunque con un alto contenido de mucina. Tinción PAS-hematoxilina. Tamaño original x40.*



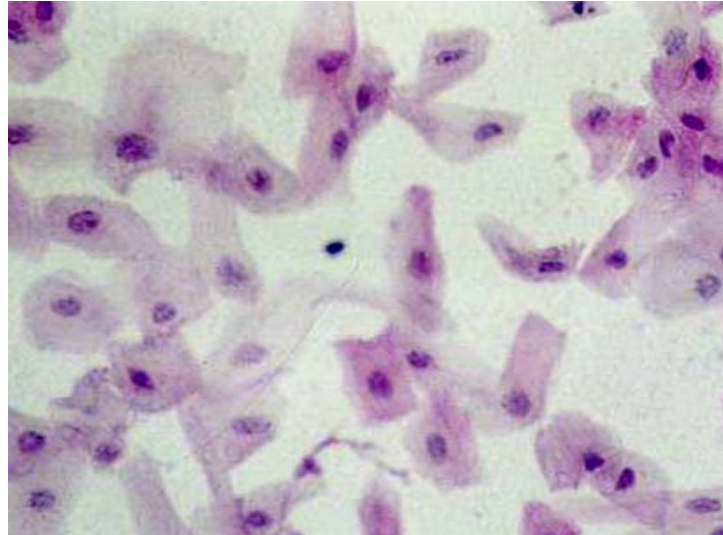
**Figura 48.** *Citología de impresión conjuntival. Tras 6 meses de seguimiento, las células epiteliales no secretoras son más pequeñas y están moderadamente separadas, con una relación N: C de aproximadamente 1:5, presentando un grado moderado de metaplasia escamosa. Hay un pequeño número de células caliciformes. Tinción PAS-hematoxilina. Aumento 40x.*



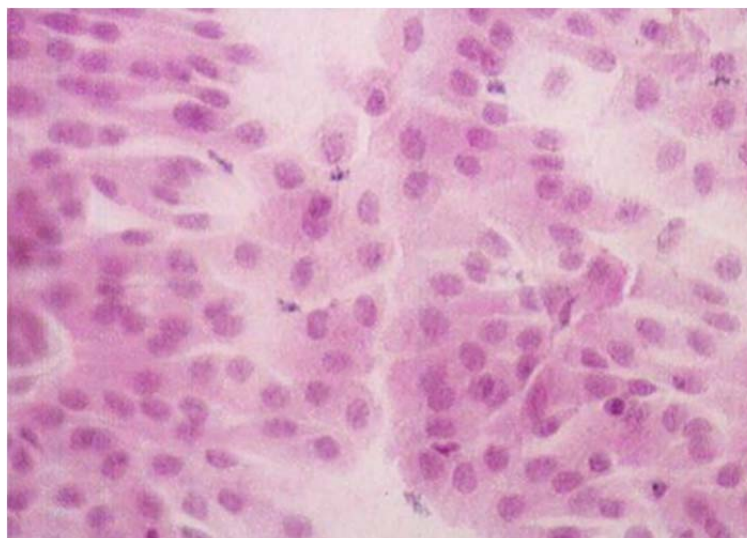
**Figura 49.** *Citología de impresión conjuntival. Tras 12 meses de seguimiento, las células epiteliales no secretoras son algo más pequeñas y ligeramente separadas, con una relación N: C de 1:4. Hay más células caliciformes que en la citología de los 6 meses, aunque su número es reducido en comparación con el grupo control. Tinción PAS-hematoxilina. Aumento 40x.*



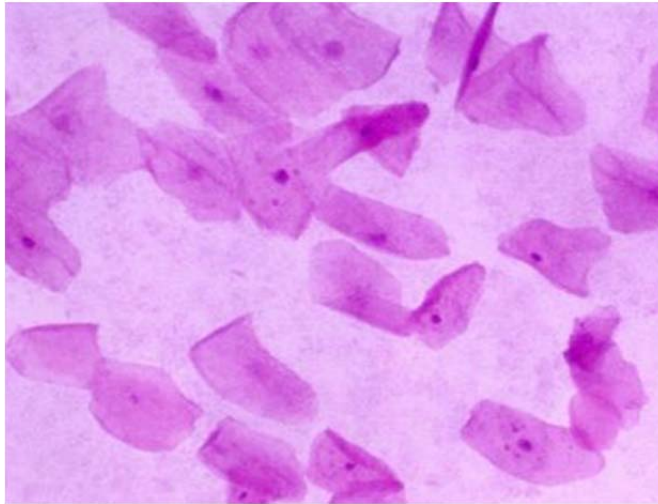
**Figura 50.** *Citología corneal un mes después de la fase aguda del síndrome de Lyell en un paciente tratado con terapia convencional. Las células epiteliales tienen un grado 2-3 de metaplasia escamosa. Tinción PAS-hematoxilina. Tamaño original x40.*



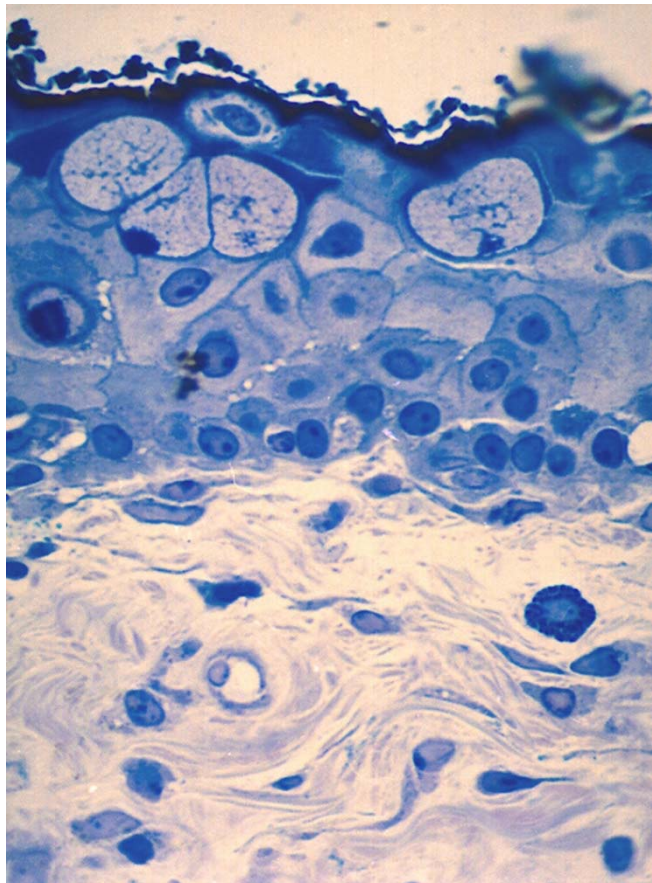
**Figura 51.** *Citología de impresión corneal. En la revisión de los 12 meses las células epiteliales están muy compactadas con una relación N:C de 3-4 y sin prácticamente alteraciones nucleares, presentando una metaplasia escamosa grado 1-2. Tinción PAS-hematoxilina. Tamaño original x40.*



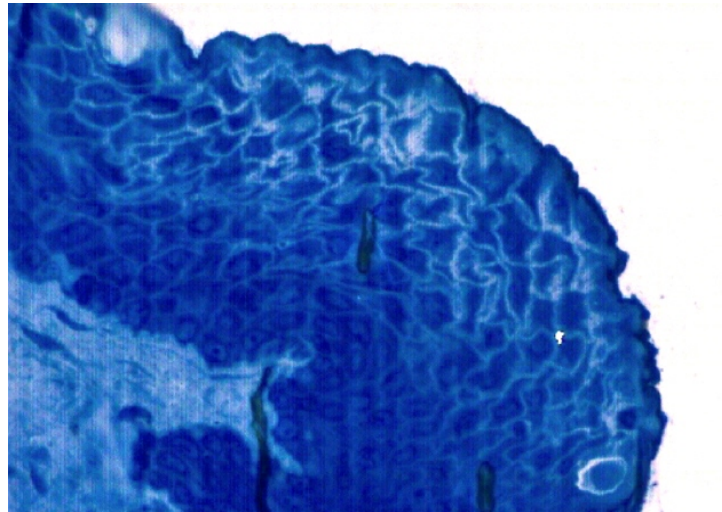
**Figura 52.** *Citología de impresión corneal un año después de la fase aguda en un paciente con afectación ocular grave. La citología presenta metaplasia escamosa grado 3-4, con un marcado aumento del tamaño de las células epiteliales y disminución del tamaño nuclear, lo que altera de forma considerable la relación N:C. Tinción PAS-hematoxilina. Tamaño original x40.*



**Figura 53.** *Biopsia conjuntival de un sujeto normal. Las células epiteliales no secretoras no sufren metaplasia escamosa. Las células caliciformes son abundantes. El estroma es laxo. Tinción azul de Richardson. Tamaño original x40.*



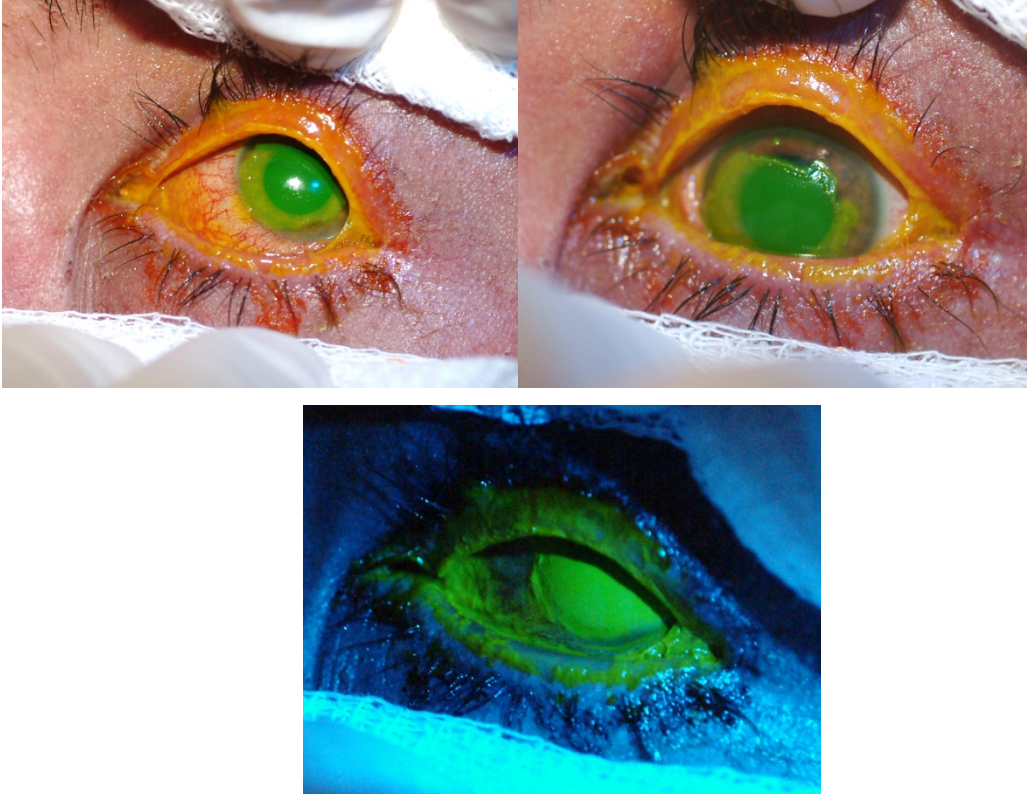
**Figura 54.** *Biopsia conjuntival de un paciente con síndrome de Lyell tratado con terapia convencional. Las células epiteliales no secretoras sufren una metaplasia escamosa moderada-grave. Las células caliciformes están alteradas y son muy escasas. El estroma es moderadamente denso. Tinción azules de Richarson. Tamaño original x40.*



**Figura 55.** *Varón con síndrome de Lyell por amoxicilina. Presentó afectación cutánea del 60% de la superficie corporal y lesiones mucosas generalizadas. Recibió tratamiento con inmunoglobulinas sistémicas. En las imágenes se aprecia la grave necrosis bucolabial del paciente.*



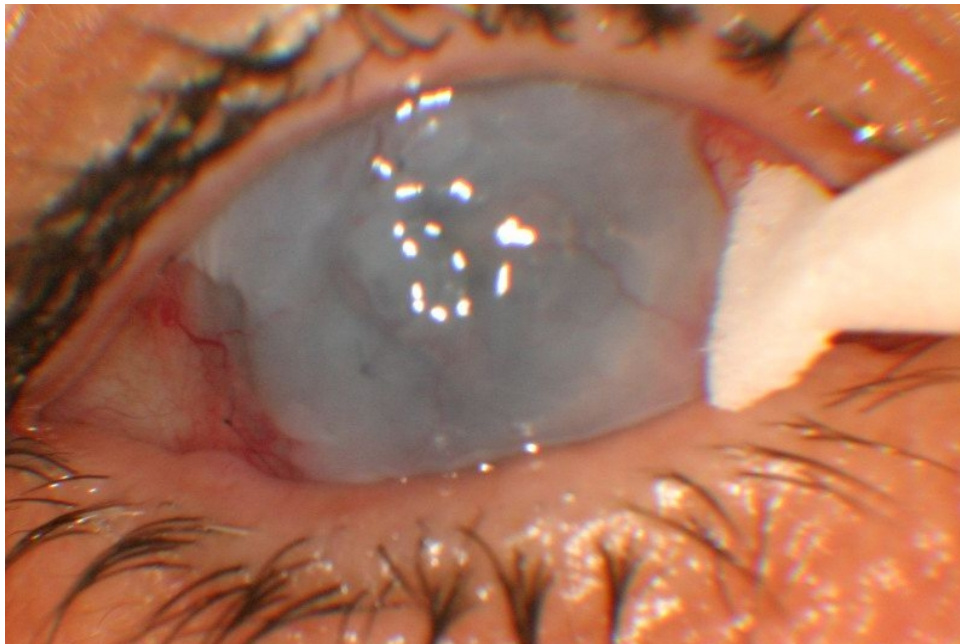
**Figura 56.** *Afectación ocular grave durante la fase aguda del Lyell. El paciente presenta conjuntivitis mucopurulenta bilateral y ulceración extensa en córnea, conjuntiva y borde palpebral.*



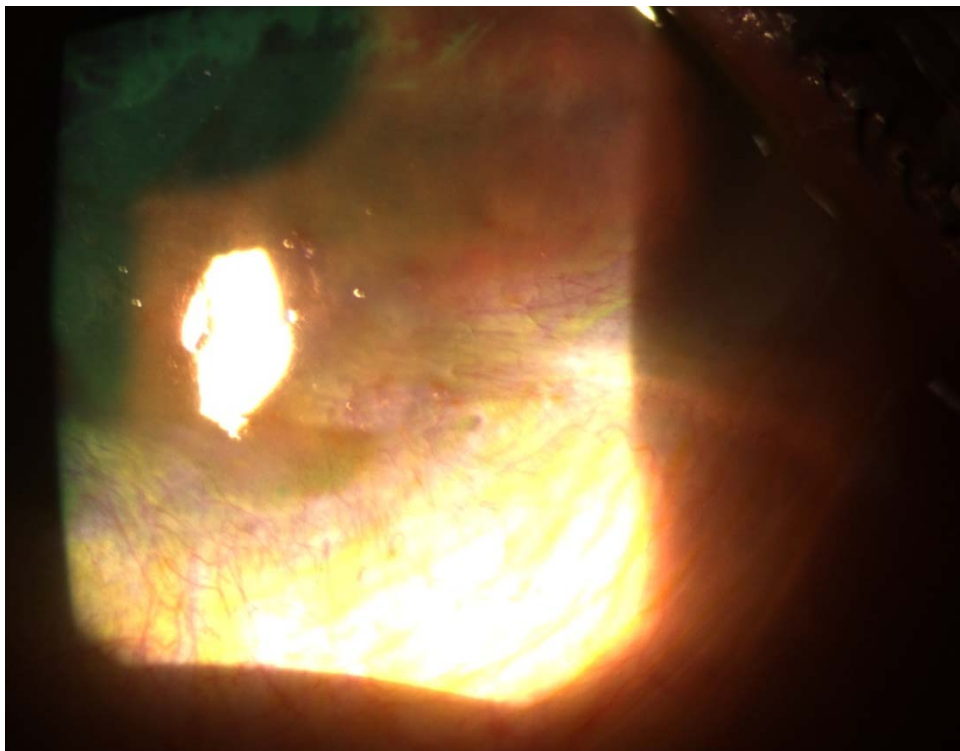
**Figura 57.** *Mujer con afectación ocular grave. Presenta conjuntivitis aguda cicatricial, retracción de los pliegues lacunares y simbléfaron entre conjuntivas tarsal y bulbar en la fase aguda de la enfermedad.*



**Figura 58.** *Desintegración parcial de la membrana amniótica.*



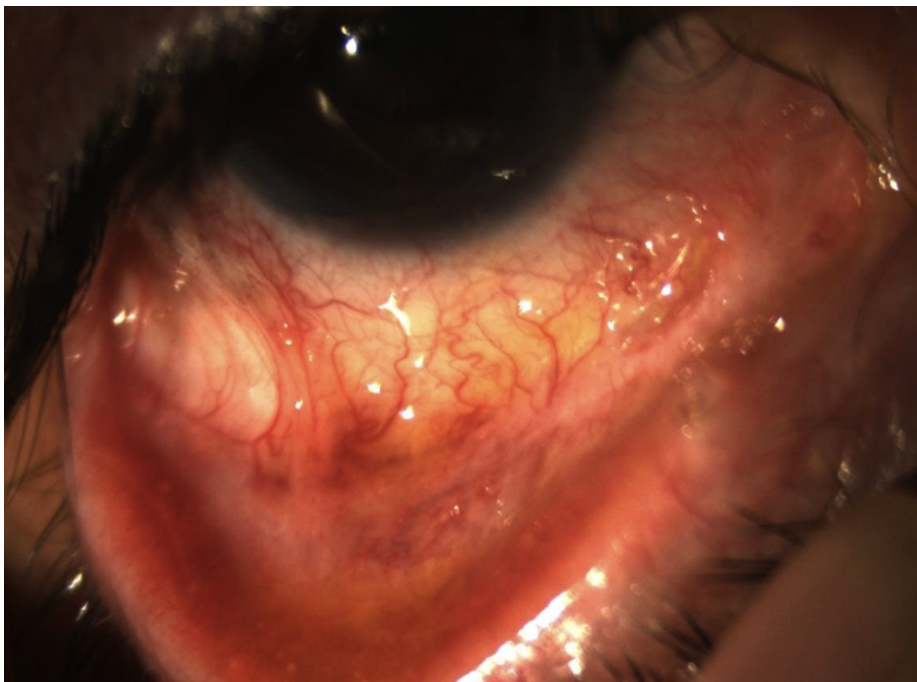
**Figura 59.** *Neovascularización corneal periférica y defectos epiteliales corneales 3 meses después del TMA.*



**Figura 60.** *Defectos epiteliales 12 meses después del TMA en un paciente que presentó un entropion asociado que precisó cirugía reparadora mediante tira tarsal.*



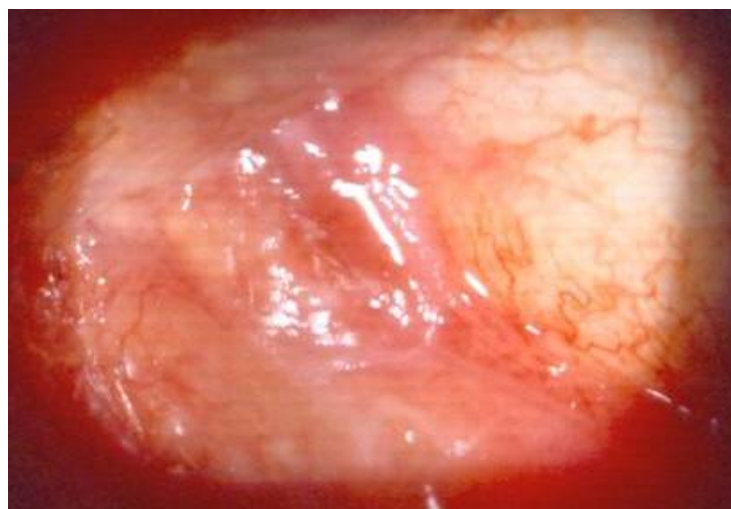
**Figura 61.** *Paciente tratado con TMA por afectación ocular grave debido a síndrome de Lyell. A los 9 meses de la cirugía se apreció un simbléfaron leve en el fondo de saco inferior.*



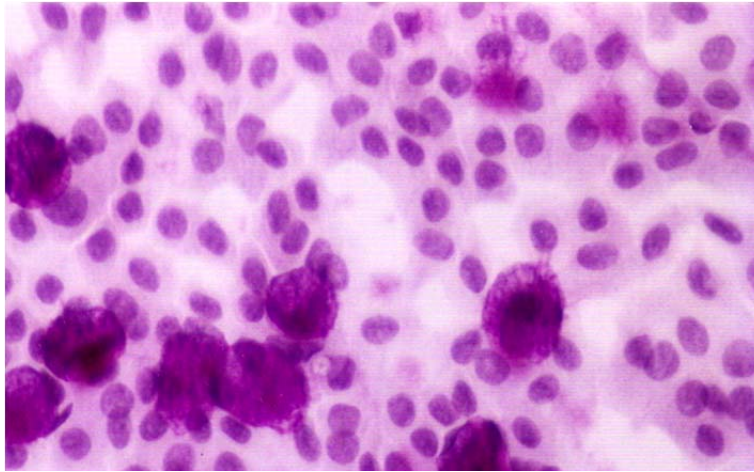
**Figura 62.** *Triquiasis en un paciente tratado con TMA.*



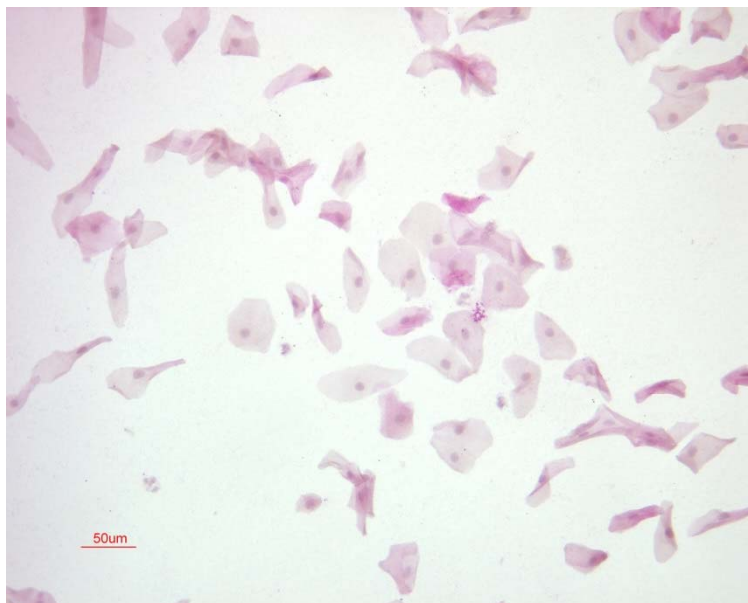
**Figura 63.** *Retracción conjuntival. En la foto se aprecia la retracción del canto medial con borramiento precoz de los pliegues plicobulbar y carúnculopectical en un paciente con afectación ocular grave.*



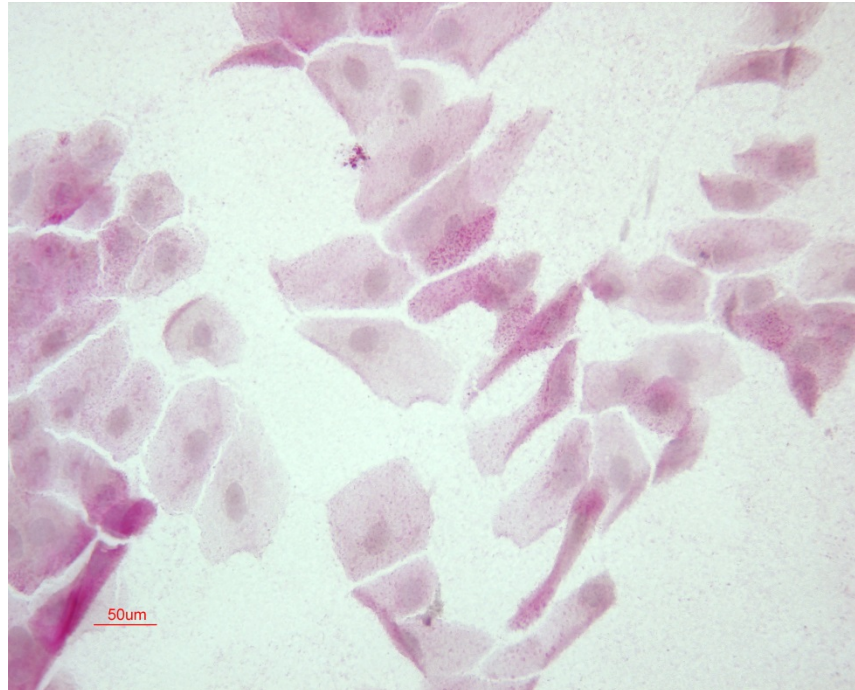
**Figura 64.** *Citología de impresión conjuntival a los 12 meses del TMA. Las células epiteliales no secretoras son más grandes, con una relación N:C de 1:3 a 1:5. Presentan un citoplasma eosinófilo y ocasionalmente encontramos células binucleadas. Las células caliciformes están en un número bajo, aunque su tamaño y contenido de mucina es normal. Tinción PAS-hematoxilina. Tamaño original x40.*



**Figura 65.** *Citología corneal con metaplasia escamosa grado 3 a los 6 meses del TMA. Las células presentan una relación N:C de 1:10-12 con tinción citoplasmática metacromática. La celularidad es escasa y algunas células presentan núcleos dobles o picnóticos.*



**Figura 66.** *Citología corneal con metaplasia escamosa grado 2 a los 12 meses del TMA. Las células presentan una relación N:C de 1:6-8, con tinción citoplasmática eosinófila. La celularidad es moderada y apenas se aprecian alteraciones nucleares.*





## *8. Bibliografía*

---



1. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. *Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme*. Arch Dermatol, 1993. 129(1): p. 92-96.
2. Uguro AO, Temiye EO, Ilombu CA. *A 12-year retrospective study of non-burn skin loss (burn-like syndromes) at a tertiary burns unit in a developing country*. Burns, 2008. 34(5): p. 637-643.
3. Atiyeh BS, KD, Nasser AA. *Burn like syndromes*. Ann Burns Fire Disasters, 1999. 12: p. 39-43.
4. Roujeau JC, RS Stern. *Severe adverse cutaneous reactions to drugs*. N Engl J Med, 1994. 331(19): p. 1272-1285.
5. John T, Foulks GN, John ME, et al. *Amniotic membrane in the surgical management of acute toxic epidermal necrolysis*. Ophthalmology, 2002. 109(2): p. 351-360.
6. Di Pascuale MA, Espana EM, Liu DT, et al. *Correlation of corneal complications with eyelid cicatricial pathologies in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis syndrome*. Ophthalmology, 2005. 112(5): p. 904-912.
7. Wolf R, Orion E, Marcos B, et al. *Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions*. Clin Dermatol, 2005. 23(2): p. 171-181.
8. Swarte D. *Drug Allergy-Problems and strategies*. J Allergy Clin Immunol, 1984. 74(3): p. 209-221.
9. Thong B, M Blanca. *Advances in the understanding of hypersensitivity reactions to drugs*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2009. 9(4): p. 291-292.
10. Merk HF. *Drug skin metabolites and allergic drug reactions*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2009. 9(4): p. 311-315.
11. Rozieres A, Vocanson M, Said BB, et al. *Role of T cells in nonimmediate allergic drug reactions*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2009. 9(4): p. 305-310.
12. Limdi NA, Veenstra DL. *Expectations, validity, and reality in pharmacogenetics*. J Clin Epidemiol. 63(9): p. 960-969.
13. Roujeau JC. *Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity*. Toxicology, 2005. 209(2): p. 123-129.
14. Lerch M, Pichler WJ. *The immunological and clinical spectrum of delayed drug-induced exanthems*. Curr Opin Allergy Clin Immunol, 2004. 4(5): p. 411-419.
15. Vitezica ZG, Wolkenstein P, Lonjou C. *No association between HLA-B and cutaneous reactions to sulphonamides in human immunodeficiency virusinfected patients*. Br J Dermatol 2008. 159: p. 501-503.

## 8. Bibliografía

16. Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al. *A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs*. Pharmacogenet Genomics, 2008. 18(2): p. 99-107.
17. Nishio D, Izu K, Kabashima K, et al. *T cell populations propagating in the peripheral blood of patients with drug eruptions*. J Dermatol Sci, 2007. 48(1): p. 25-33.
18. Tseng SC, Tsubota K. *Important concepts for treating ocular surface and tear disorders*. Am J Ophthalmol, 1997. 124(6): p. 825-835.
19. Rivas L, Rodríguez JJ, Murube J. *Ophthalmological tests in patients with keratoconjunctivitis sicca with and without association of primary Sjögren's syndrome*. German J Ophthalmol 1995. 4: p. 306-310.
20. Murube-del-Castillo J, Cortes-Rodrigo MD. *Eye parameters for the diagnosis of xerophthalmos*. Clin Exp Rheumatol, 1989. 7(2): p. 145-150.
21. Nichols B, Dawson CR, Togni B. *Surface features of the conjunctiva and cornea*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1983. 24(5): p. 570-576.
22. Arffa R. *Enfermedades de la córnea*. Robert C. Arffa. Grayson. Madrid. Harcourt Brace España, S.A., 1999: p. 1-22.
23. Pellegrini G, Paterna P, Lambiase A, et al. *Location and clonal analysis of stem cells and their differentiated progeny in the human ocular surface*. J Cell Biol, 1999. 17(145(4)): p. 769-782.
24. McClellan, KA. *Mucosal defense of the outer eye*. Surv Ophthalmol, 1997. 42(3): p. 233-246.
25. McMenamin PG, Stele C, McGhee. *Cornea: anatomy, physiology and healing*. Excimer laser in Ophthalmology, 1997. Editor: Charles McGhee (Martin Dunitz. Londres): p. 41-63.
26. Gipson IK, Anderson RA. *Effect of lectins on migration of the corneal epithelium*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1980. 19(4): p. 341-349.
27. Duran De La Colina JA. *The ocular surface*. Arch Soc Esp Oftalmol, 2000. 75(11): p. 719-720.
28. Martí-Huguet T. *Distrofias epiteliales*. Distrofias corneales. Ed Matí Huguet. Domenec Pujades, SL. Barcelona. 1996: p. 9-20.
29. Wei ZG, Wu RL, Lavker RM, et al. *In vitro growth and differentiation of rabbit bulbar, fornix, and palpebral conjunctival epithelia. Implications on conjunctival epithelial transdifferentiation and stem cells*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1993. 34(5): p. 1814-1828.
30. Chen W, Yamaki K, Sakuragi S, et al. *Wistar rat palpebral conjunctiva contains more slow-cycling stem cells that have larger proliferative capacity:*

- implication for conjunctival epithelial homeostasis*. Jpn J Ophthalmol, 2003. 47: p. 119-128.
31. Zieske JD, Bokusoglu G, Yankauckas MA. *Characterization of a potential marker of corneal epithelial stem cells*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1992. 33(1): p. 143-152.
  32. Ljubimov AV, Burgueson RE, Butkowski RJ, et al. *Human corneal basement membrane heterogeneity: topographical differences in the expression of type IV collagen and laminin isoforms*. Lab Invest, 1995. 72: p. 461-473.
  33. Fregard T. *The physical basis of transparency of the normal cornea*. Eye 1997. 11: p. 465-471.
  34. Berlau J, Stave J, Oriwol C, et al. *Depth and age-dependent distribution of keratocytes in healthy human corneas: a study using scanning-slit confocal microscopy in vivo*. J Cataract Refract Surg, 2002. 28: p. 611-616.
  35. Newsome DA, Hassell JR, Krachmer JH, et al. *Detection of specific collagen types in normal and keratoconus corneas*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1981. 20: p. 738-750.
  36. Waring GO. *The corneal endothelium. Normal and pathologic structure and function*. Ophthalmology, 1982. 89(6): p. 531-590.
  37. Seigel GM, Salvi R, Campbell LM, et al. *Human corneal stem cells display functional neuronal properties*. Mol Vis, 2003. 9: p. 159-163.
  38. Thoft RA, Friend J. *The X, Y,Z hypothesis of corneal epithelial maintenance*. T Invest Ophthalmol Vis Sci, 1983. 24: p. 1442-1443.
  39. Sharma A, Coles WH. *Kinetics of corneal epithelial maintenance and graft loss: a population balance model*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1989. 30: p. 1962-1971.
  40. Davenger M, Evensen A. *Role of the pericorneal papillary structure in renewal of corneal epithelium*. Nature, 1971. 229: p. 560-561.
  41. Beebe DC, Masters B. *Cell lineage and the differentiation of corneal epithelial cells*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1996. 37: p. 1815-1825.
  42. Kruse FE, Tseng SC. *Retinoic acid regulated clonal growth and differentiation of cultured limbal and peripheral corneal epithelium*. 35, 1994: p. 2405-2420.
  43. Dua HS, Azuara-Blanco A. *Limbal stem cells of the corneal epithelium*. Surv Ophthalmol, 2000. 44(5): p. 415-425.
  44. Kruse FE. *Stem cell and corneal epithelial regeneration*. Eye, 1994. 8: p. 170-187.

45. Kruse FE, Tseng S. *Serum differentially modulates the clonal growth and differentiation of cultured limbal and corneal epithelium*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1993. 34: p. 2976-2989.
46. You L, Pohl J, Volcker HE, et al. *Bone morphogenetic proteins and growth and differentiation factors in the human cornea*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1999. 40: p. 296-311.
47. Wolosin JM, Zieske JD, Budak MT, et al. *Changes in connexin 43 in early ocular surface development*. . Curr Eye Res, 2002. 24: p. 430-438.
48. Kozak I, Hrbkova H, Juhas T, et al. *Immunofluorescence identification of limbal stem cells in a culture of donor corneas*. . Cesk Slov Oftalmol, 2003. 59: p. 171-175.
49. Haddad A. *Renewal of the rabbit corneal epithelium as investigated by autoradiography after intravitreal injection of 3H-thymidine*. Cornea, 2000. 19(3): p. 378-383.
50. Nghiem-Bufferet MH, Gatinel D, Jacquot F, et al. *Limbal stem cell deficiency following phototherapeutic keratectomy*. Cornea, 2003. 22(5): p. 482-484.
51. Tsai RJ, Tseng RC. *Effect of stromal inflammation on the outcome of limbal transplantation for corneal surface reconstruction*. Cornea, 1995. 14(5): p. 439-449.
52. Espana EM, et al. *Idiopathic limbal stem cell deficiency*. Ophthalmology, 2002. 109(11): p. 2004-2010.
53. Lopez-Garcia JS, Rivas L, Garcia-Lozano I, et al. *Autologous serum eyedrops in the treatment of aniridic keratopathy*. Ophthalmology, 2008. 115(2): p. 262-267.
54. Kinoshita S, Sotozono C, Nishida K, et al. *Characteristics of the human ocular surface epithelium*. Prog Retin Eye Res, 2001. 20: p. 639-673.
55. Chen H, Tanaka Y. *Structure and composition of rat precorneal tear film: a study by an in vitro cryofixation*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1997. 38: p. 381-387.
56. Prydal JI, Campbell FW. *Study of precorneal tear film thickness and structure by interferometry and confocal microscopy*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1992. 33(6): p. 1996-2005.
57. King-Smith PE, Fink B A, Fogt N, et al. *The thickness of the human precorneal tear film: evidence from reflection spectra*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2000. 41(11): p. 3348-3359.
58. Murube J, Chen Zhuo. *Exploración fentobiomicroscópica del ojo seco. Soc Española de Oftalmología. Ojo seco-Dry eye*. Madrid: Tecnimedia editorial, S.L., 1997: p. 123-134.

59. Lopez-García JS, García-Lozano I, Martínez Garchitorena J. *Estimación del grosor de la capa lipídica lagrimal mediante colores interferenciales en distintos tipos de ojo seco.* Arch Soc Esp Oftalmol, 2003. 78: p. 257-264.
60. Mathers WD. *Ocular evaporation in meibomian gland dysfunction and dry eye.* Ophthalmology, 1993. 100(3): p. 347-351.
61. Krenzer KL, Dana MR, Ullman MD, et al. *Effect of androgen deficiency on the human meibomian gland and ocular surface.* J Clin Endocrinol Metab, 2000. 85(12): p. 4874-4882.
62. Roberts DK. *Keratoconjunctivitis sicca.* J Am Optom Assoc, 1991. 62(3): p. 187-199.
63. Murube J, Benitez del Castillo JM, Chenzhuo L, et al. *The Madrid triple classification of dry eye.* Arch Soc Esp Oftalmol, 2003. 78(11): p. 587-93; 595-601.
64. Tseng SC, Hirst LW, Farazdaghi M, et al. *Inhibition of conjunctival transdifferentiation by topical retinoids.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 1987. 28(3): p. 538-542.
65. Lever WF. *Pemphigus.* Medicine (Baltimore), 1953. 32(1): p. 1-123.
66. Bottiger LE, Strandberg I, Westerholm B. *Drug-induced febrile mucocutaneous syndrome with a survey of the literature.* Acta Med Scand, 1975. 198(3): p. 229-233.
67. Camisa C, Meisler DM. *Immunobullous diseases with ocular involvement.* Dermatol Clin, 1992. 10(3): p. 555-570.
68. Fleming TE, Korman NJ. *Cicatricial pemphigoid.* J Am Acad Dermatol, 2000. 43(4): p. 571-591.
69. Wolkenstein P, Revuz J. *Toxic epidermal necrolysis.* Dermatol Clin, 2000. 18(3): p. 485-495.
70. Tsubota K, Fujita H, Tsuzaka K, et al. *Quantitative analysis of lacrimal gland function, apoptotic figures, Fas and Fas ligand expression of lacrimal glands in dry eye patients.* Exp Eye Res, 2003. 76(2): p. 233-240.
71. Lopez-Garcia JS, Garcia-Lozano I, Martinez Garchitorena J. *Lacunar folds study in dry eye diagnosis.* Arch Soc Esp Oftalmol, 2003. 78(1): p. 21-27.
72. Lyell A. *Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin.* 68, 1956. (11): p. 355-361.
73. Lang R, Walker J. *An unusual bullous eruption.* S Afr Med J, 1956. 30(5): p. 97-8.
74. Lang R, Walker J. *Toxic epidermal necrolysis; a report of four cases.* S Afr Med J, 1957. 31(29): p. 713-716.

## 8. Bibliografía

75. Jackson R. *Sir Jonathan Hutchinson on toxic epidermal necrolysis- an historical note.* Br J Dermatol., 1974. 91: p. 469.
76. Debre R, Lamy M, Lamotte M. *Un cas d'erythrodermie avec epidermolyse chez un enfant de 12 ans.* Bull Soc Pediatr Paris, 1939. 37: p. 231 - 238.
77. Huff JC, Tonnesen MG. *Erythema multiforme: a critical review of characteristics, diagnosis, criteria, and causes.* J Am Acad Dermatol, 1983. 8: p. 763-775
78. García Doval I, Roujeau JC, Cruces Prado MJ. *Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson: clasificación y actualidad terapéutica.* Actas Dermosifiliogr, 2000. 91: p. 541-551.
79. Ruiz-Maldonado R. *Acute disseminated epidermal necrosis types 1, 2, and 3: study of sixty cases.* J Am Acad Dermatol, 1985. 13(4): p. 623-635.
80. Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, et al. *Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes.* Arch Dermatol, 1995. 131(5): p. 539-543.
81. Cote B, Wechsler J, Bastuji-Garin S, et al. *Clinicopathologic correlation in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome.* Arch Dermatol, 1995. 131(11): p. 1268-1272.
82. Paquet, P. and G.E. Pierard, *Erythema multiforme and toxic epidermal necrolysis: a comparative study.* Am J Dermatopathol, 1997. 19(2): p. 127-132.
83. Ayangco L, Rogers RS. *Oral manifestations of erythema multiforme.* Dermatol Clin, 2003. 21(1): p. 195-205.
84. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, et al. *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): p. 1019-1024.
85. Bowers, KE. *Oral blistering diseases.* Clin Dermatol, 2000. 18(5): p. 513-523.
86. Guillaume JC, Roujeau JC, Revuz J, et al. *The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome).* Arch Dermatol, 1987. 123(9): p. 1166- 1170.
87. Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP, et al. *Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Incidence and drug etiology in France, 1981-1985.* Arch Dermatol, 1990. 126(1): p. 37-42.
88. Chan HL, Stern RS, Arndt KA, et al. *The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. A population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients.* Arch Dermatol, 1990. 126(1): p. 43-47.

89. Strom BL, Carson JL, Halpern AC, et al. *A population-based study of Stevens-Johnson syndrome. Incidence and antecedent drug exposures.* Arch Dermatol, 1991. 127(6): p. 831-838.
90. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. *Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis.* N Engl J Med, 1995. 333(24): p. 1600-1607.
91. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, et al. *ALDEN, an Algorithm for Assessment of Drug Causality in Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Comparison With Case–Control Analysis.* Clin Pharmacol Ther. , 2010. 88(1): p. 60-68.
92. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, et al. *Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992): structure and results of a population-based registry.* J Clin Epidemiol, 1996. 49(7): p. 769-773.
93. Trent J, Halem M, French LE, et al. *Toxic epidermal necrolysis and intravenous immunoglobulin: a review.* Semin Cutan Med Surg, 2006. 25(2): p. 91-93.
94. Franciotta D, Kwan P, Perucca E. *Genetic basis for idiosyncratic reactions to antiepileptic drugs.* Curr Opin Neurol, 2009. 22(2): p. 144-149.
95. Ferrell PB, McLeod HL. *Carbamazepine, HLA-B\*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations.* Pharmacogenomics, 2008. 9(10): p. 1543-1546.
96. Villada G, Roujeau JC, Clerici T, et al. *Immunopathology of toxic epidermal necrolysis. Keratinocytes, HLA-DR expression, Langerhans cells, and mononuclear cells: an immunopathologic study of five cases.* Arch Dermatol, 1992. 128(1): p. 50-53.
97. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, et al. *Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells.* J Allergy Clin Immunol, 2004. 114(5): p. 1209-1215.
98. Downey A. *Toxic epidermal necrolysis: Review of pathogenesis and management.* J Am Acad Dermatol, 2012. 66(6):995-1003
99. Mauri-Hellweg D. *Activation of drug-specific CD4+ and CD8+ T cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin, and carbamazepine.* J Immunol, 1995. 155(1): p. 462-472.
100. Paul C, Adle H, Wechsler J, et al. *Apoptosis as a mechanism of keratinocyte death in toxic epidermal necrolysis.* Br J Dermatol, 1996. 134: p. 710-714
101. Abe R. *Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: soluble Fas ligand involvement in the pathomechanisms of these diseases.* J Dermatol Sci, 2008. 52(3): p. 151-159.

102. Wu J, Metz C, Xu X, et al. *A novel polymorphic CAAT/enhancer-binding protein beta element in the FasL gene promoter alters Fas ligand expression: a candidate background gene in African American systemic lupus erythematosus patients.* J Immunol, 2003. 170(1): p. 132-138.
103. Posadas SJ, Padial A, Torres MJ, et al. *Delayed reactions to drugs show levels of perforin, granzyme B, and Fas-L to be related to disease severity.* J Allergy Clin Immunol, 2002. 109(1): p. 155-161.
104. Chung WH, Hung SI. *Genetic markers and danger signals in stevens-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.* Allergol Int. 59(4): p. 325-32.
105. Nassif A, Moslehi H, Le Gouvello S, et al. *Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis.* J Invest Dermatol, 2004. 123(5): p. 850-855.
106. Paquet P, Pierard GE. *Glutathione-S-transferase pi expression in toxic epidermal necrolysis: a marker of putative oxidative stress in keratinocytes.* Skin Pharmacol Physiol, 2007. 20(2): p. 66-70.
107. Caproni M, Schincaglia E, Volpi W, et al. *The CD40/CD40 ligand system is expressed in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum.* Br J Dermatol 2006. 154: p. 319-324.
108. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. *Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin.* Science, 1998. 282(5388): p. 490-493.
109. Abe R, Shimizu T, Shibaki A, et al. *Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand.* Am J Pathol, 2003. 162(5): p. 1515-1520.
110. Tohyama M, Shirakata Y, Sayama K, et al. *A marked increase in serum soluble Fas ligand in drug-induced hypersensitivity syndrome.* Br J Dermatol, 2008. 159(4): p. 981-984.
111. Le Cleach L, Delaire S, Boumsell L, et al. *Blister fluid T lymphocytes during toxic epidermal necrolysis are functional cytotoxic cells which express human natural killer (NK) inhibitory receptors.* Clin Exp Immunol, 2000. 119(1): p. 225-230.
112. Borchers AT, Lee JL, Naguwa SM, et al. *Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.* Autoimmun Rev, 2008. 7(8): p. 598-605.
113. Behrendt C, Gollnick H, Bonnekoh B. *Up-regulated perforin expression of CD8+ blood lymphocytes in generalized non-anaphylactic drug eruptions and exacerbated psoriasis.* Eur J Dermatol, 2000. 10(5): p. 365-369.
114. de Araujo E, Dessirier V, Lapree G, et al. *Death ligand TRAIL, secreted by CD1a+ and CD14+ cells in blister fluids, is involved in killing keratinocytes in toxic epidermal necrolysis.* Exp Dermatol. 20(2): p. 107-112.

115. Paquet P, Paquet F, Al Saleh W, et al. *Immunoregulatory effector cells in drug-induced toxic epidermal necrolysis*. Am J Dermatopathol, 2000. 22(5): p. 413-417.
116. Caproni M, Torchia D, Schincaglia E, et al. *Expression of cytokines and chemokine receptors in the cutaneous lesions of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis*. Br J Dermatol, 2006. 155(4): p. 722-728.
117. Arnold R, Asadullah K, Volk HD, et al. *Crosstalk between keratinocytes and T lymphocytes via Fas/Fas ligand interaction: modulation by cytokines*. J Immunol 1999. 162: p. 7140-7147.
118. Friedman PS, Strickland I, Pirmohamed M, Park, *Investigations of mechanisms in toxic epidermal necrolysis induced by carbamazepine*. Arch Dermatol 1994. 130: p. 598-604.
119. Morel E, Escamochero S, Cabañas R, et al. *CD94/NKG2C is a killer effector molecule in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. J Allergy Clin Immunol., 2010. 125(3): p. 703-710.
120. Khalili B, Bahna SL. *Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2006. 97(3): p. 272-280.
121. Rasmussen J. *Toxic epidermal necrolysis*. Med Clin North Am, 1980. 64(5): p. 901-920.
122. Chosidow O, Delchier JC, Chaumette MT, et al. *Intestinal involvement in drug-induced toxic epidermal necrolysis*. Lancet, 1991. 337(8746): p. 928.
123. Timsit JF, Mion G, Rouyer N, et al. *Bronchopulmonary distress associated with toxic epidermal necrolysis*. Intensive Care Med, 1992. 18(1): p. 42-44.
124. Gueudry J, Roujeau JC, Binaghi M, et al. *Risk factors for the development of ocular complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. Arch Dermatol, 2009. 145(2): p. 157-162.
125. Timsit JF, Mion G, Le Gulluche Y, et al. *Severe hypothermia occurring during the course of toxic epidermal necrolysis in patients treated with air-fluidized beds*. Arch Dermatol, 1991. 127(5): p. 739-740.
126. Revuz J, Penso D, Roujeau JC, et al. *Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients*. Arch Dermatol, 1987. 123(9): p. 1160-1165.
127. Goens J, Song M, Fondu P, et al. *Haematological disturbances and immune mechanisms in toxic epidermal necrolysis*. Br J Dermatol, 1986. 114(2): p. 255-259.

128. Roujeau JC, Moritz S, Guillaume JC, et al. *Lymphopenia and abnormal balance of T-lymphocyte subpopulations in toxic epidermal necrolysis*. Arch Dermatol Res, 1985. 277(1): p. 24-27.
129. Kvasnicka J, Rezac J, Svejda J, et al. *Disseminated intravascular coagulation associated with toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome)*. Br J Dermatol, 1979. 100(5): p. 551-558.
130. Kamaliah MD, Zainal D, Mokhtar N, et al. *Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in northeastern Malaysia*. Int J Dermatol, 1998. 37(7): p. 520-523.
131. Chosidow O, el Wady Z, Devanlay M, et al. *Hyperamylasemia in toxic epidermal necrolysis*. Arch Dermatol, 1993. 129(6): p. 792-793.
132. Blum L, Chosidow O, Rostoker G, et al. *Renal involvement in toxic epidermal necrolysis*. J Am Acad Dermatol, 1996. 34(6): p. 1088-1090.
133. Arstikaitis MJ. *Ocular aftermath of Stevens-Johnson syndrome*. Arch Ophthalmol, 1973. 90(5): p. 37637-37639.
134. Yip LW, Thong BY, Lim J, et al. *Ocular manifestations and complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an Asian series*. Allergy, 2007. 62(5): p. 527-531.
135. Power WJ, Ghoraishi M, Merayo-Llodes J, et al. *Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme/Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis disease spectrum*. Ophthalmology, 1995. 102(11): p. 1669-1676.
136. Yip LW, Thong BY, Tan AW, et al. *High-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of toxic epidermal necrolysis: a study of ocular benefits*. Eye (Lond), 2005. 19(8): p. 846-853.
137. Oplatek A, Brown K, Sen S, et al. *Long-term follow-up of patients treated for toxic epidermal necrolysis*. J Burn Care Res, 2006. 27(1): p. 26-33.
138. Pushker N, Tandon R, Vajpayee RB. *Stevens-Johnson syndrome in India - risk factors, ocular manifestations and management*. Ophthalmologica, 2000. 214(4): p. 285-288.
139. Kazmierowski JA, Wuepper KD. *Erythema multiforme: immune complex vasculitis of the superficial cutaneous microvasculature*. J Invest Dermatol, 1978. 71(6): p. 366-369.
140. Wuepper KD, Watson PA, Kazmierowski JA. *Immune complexes in erythema multiforme and the Stevens-Johnson syndrome*. J Invest Dermatol, 1980. 74(5): p. 368-371.
141. Harr T, French TE. *Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome*. Orphanet J Rare Dis. 5: p. 39.

142. Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, et al. *New grading system for the evaluation of chronic ocular manifestations in patients with Stevens-Johnson syndrome.* Ophthalmology, 2007. 114(7): p. 1294-1302.
143. Roujeau JC, Phlippoteau C, Koso M, et al. *Sjogren-like syndrome after drug-induced toxic epidermal necrolysis.* Lancet, 1985. 1(8429): p. 609-611.
144. Haber J, Hopman W, Gomez M, et al. *Late outcomes in adult survivors of toxic epidermal necrolysis after treatment in a burn center.* J Burn Care Rehabil, 2005. 26(1): p. 33-41.
145. Schiffman RM. *Reliability and validity of the Ocular Surface Disease Index.* Arch Ophthalmol, 2000. 118(5): p. 615-621.
146. Vitale S, Goodman LA, Reed GF, et al. *Comparison of the NEI-VFQ and OSDI questionnaires in patients with Sjogren's syndrome-related dry eye.* Health Qual Life Outcomes, 2004. 2: p. 44.
147. Romero-Rangel T, Stavrou P, Cotter J, et al. *Gas-permeable scleral contact lens therapy in ocular surface disease.* Am J Ophthalmol, 2000. 130(1): p. 25-32.
148. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. *SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis.* J Invest Dermatol, 2000. 115(2): p. 149-153.
149. Vera LS, Gueudry J, Delcampe A, et al. *In vivo confocal microscopic evaluation of corneal changes in chronic Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.* Cornea, 2009. 28(4): p. 401-407.
150. Zhivov A, Stave J, Vollmar B, et al. *In vivo confocal microscopic evaluation of langerhans cell density and distribution in the corneal epithelium of healthy volunteers and contact lens wearers.* Cornea, 2007. 26(1): p. 47-54.
151. Hamrah P, Zhang Q, Liu Y, et al. *Novel characterization of MHC class II-negative population of resident corneal Langerhans cell-type dendritic cells.* Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002. 43(3): p. 639-646.
152. Foster CS, Fong LP, Azar D, et al., *Episodic conjunctival inflammation after Stevens-Johnson syndrome.* Ophthalmology, 1988. 95(4): p. 453-462.
153. Sehgal VN, Srivastava G. *Toxic epidermal necrolysis (TEN) Lyell's syndrome.* J Dermatolog Treat, 2005. 16(5-6): p. 278-286.
154. Quinn AM, Brown K, Bonish BK, et al., *Uncovering histologic criteria with prognostic significance in toxic epidermal necrolysis.* Arch Dermatol, 2005. 141(6): p. 683-687.
155. Rzany B, Hering O, Mockenhaupt M, et al. *Histopathological and epidemiological characteristics of patients with erythema exudativum multiforme major, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.* Br J Dermatol, 1996. 135(1): p. 6-11.

156. Correia O, Delgado L, Ramos JP, et al. *Cutaneous T-cell recruitment in toxic epidermal necrolysis. Further evidence of CD8+ lymphocyte involvement.* Arch Dermatol, 1993. 129(4): p. 466-468.
157. Paquet P, Jacob E, Damas P, et al. *Analytical quantification of the inflammatory cell infiltrate and CD95R expression during treatment of drug-induced toxic epidermal necrolysis.* Arch Dermatol Res, 2005. 297(6): p. 266-273.
158. Spies M, Sanford AP, Aili Low JF, et al. *Treatment of extensive toxic epidermal necrolysis in children.* Pediatrics, 2001. 108(5): p. 1162-1168.
159. Nga-Shuen L, Li-Chieh W, Yu-Tsan L, et al. *Clinical characteristics of childhood erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Taiwanese children.* J Microbiol Immunol Infect, 2004. 37: p. 366-370.
160. Prendiville JS, Hebert AA, Greenwald MJ, et al. *Management of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children.* J Pediatr, 1989. 115(6): p. 881-887.
161. Guegan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigne E, et al. *Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis.* J Invest Dermatol, 2006. 126(2): p. 272-276.
162. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. *Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression.* Arch Dermatol, 2003. 139(1): p. 33-36.
163. Monafo WW. *Initial management of burns.* N Engl J Med, 1996. 335(21): p. 1581-1586.
164. Roujeau JC. *Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome): more than "acute skin failure".* Intensive Care Med, 1992. 18(1): p. 4-5.
165. Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre J-P, et al. *Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome).* J Am Acad Dermatol, 1990. 23(6 Pt 1): p. 1039-1058.
166. García Doval I, Bocquet H, Otero XL, et al. *Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Does early withdrawal of the causative drug decrease the risk of death?* Arch Dermatol 2000. 136: p. 323-327.
167. Roudier C, Rogeaux O, Bricaire F, et al., *Adverse cutaneous reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with the acquired immunodeficiency syndrome and Pneumocystis carinii pneumonia..* Arch Dermatol, 1994. 130(11): p. 1383-6.
168. Drake L8, Ceilley R, Dorner W, et al. *Guidelines of care for cutaneous adverse drug reactions. American Academy of Dermatology.* J Am Acad Dermatol, 1996. 35(3 Pt 1): p. 458-461.

169. Tegelberg-Stassen MJ, Van Vloten WA, Baart de la Faille H. *Management of nonstaphylococcal toxic epidermal necrolysis: follow-up study of 16 case histories*. *Dermatologica*, 1990. 180(3): p. 124-129.
170. Stables GI, Lever RS. *Toxic epidermal necrolysis and systemic corticosteroids*. *Br J Dermatol*, 1993. 128(3): p. 357.
171. Patterson R, Miller M, Kaplan M. *Effectiveness of early therapy with corticosteroids in Stevens-Johnson syndrome: experience with 41 cases and a hypothesis regarding pathogenesis*. *Ann Allergy*, 1994. 76: p. 27-34.
172. Garabiol B, Touraine R. *Syndrome de Lyell de l'adulte éléments de pronostic et déductions thérapeutiques. Etude de 27 cas*. *Ann Med Intern (Paris)*, 1976. 127: p. 67067-2.
173. Kim PS, Goldfarb IW, Gaisford JC. *Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a pathophysiologic review with recommendations for a treatment protocol*. *J Burn Care Rehabil*, 1983. 4: p. 91-100.
174. Halebian PH, Corder VJ, Madden MR. *Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids*. *Ann Surg* 1986. 204: p. 503-512.
175. Rzany B, Schmitt H, Schopf E. *Toxic epidermal necrolysis in patients receiving glucocorticosteroids*. *Acta Derm Venereol*, 1991. 71(2): p. 171-172.
176. Guibal F, Bastuji-Garin S, Chosidow O, et al. *Characteristics of toxic epidermal necrolysis in patients undergoing long-term glucocorticoid therapy*. *Arch Dermatol*, 1995. 131(6): p. 669-672.
177. Heng MC, Allen SG. *Efficacy of cyclophosphamide in toxic epidermal necrolysis. Clinical and pathophysiologic aspects*. *J Am Acad Dermatol*, 1991. 25(5 Pt 1): p. 778-786.
178. Hertl M, Bohlen H, Merk HF. *Efficacy of cyclophosphamide in toxic epidermal necrolysis*. *J Am Acad Dermatol*, 1993. 28(3): p. 511.
179. Frangogiannis, Boridy I, Mazhar M, et al. *Cyclophosphamide in the treatment of toxic epidermal necrolysis*. *South Med J*, 1996. 89(10): p. 1001-1003.
180. Pacquet P, Pierard GE. *Would cyclosporin A be beneficial to mitigate drug-induced toxic epidermal necrolysis?* *Dermatology* 1999. 198 p. 198-202.
181. Sullivan JR, Watson A. *Lamotrigine-induced toxic epidermal necrolysis treated with intravenous cyclosporin: a discussion of pathogenesis and immunosuppressive management*. *Australas J Dermatol*, 1996. 37(4): p. 208-212.
182. Zaki, Patel S, Reed R, et al. *Toxic epidermal necrolysis associated with severe hypocalcaemia, and treated with cyclosporin*. *Br J Dermatol*, 1995. 133(2): p. 337-338.

183. Hewitt J, Ormerod AD. *Toxic epidermal necrolysis treated with cyclosporin*. Clin Exp Dermatol, 1992. 17(4): p. 264-265.
184. Jarrett P, Rademaker M, Havill J, et al. *Toxic epidermal necrolysis treated with cyclosporin and granulocyte colony stimulating factor*. Clin Exp Dermatol, 1997. 22(3): p. 146-147.
185. Renfro L, Grant-Kels JM, Daman LA. *Drug-induced toxic epidermal necrolysis treated with cyclosporin*. Int J Dermatol, 1989. 28(7): p. 441-444.
186. Robak E, Robak T, Gora-Tybor J, et al. *Toxic epidermal necrolysis in a patient with severe aplastic anemia treated with cyclosporin A and G-CSF*. J Med, 2001. 32(1-2): p. 31-39.
187. Aihara Y, Ito R, Ito S, et al. *Toxic epidermal necrolysis in a child successfully treated with cyclosporin A and methylprednisolone*. Pediatr Int, 2007. 49(5): p. 659-662.
188. Kamanabroo D, Schmitz-Landgraf W, Czarnetzki BM. *Plasmapheresis in severe drug-induced toxic epidermal necrolysis*. Arch Dermatol, 1985. 121(12): p. 1548-1549.
189. Redondo P, Iglesias ME, Monodero P, et al. *Toxic epidermal necrolysis, treatment with pentoxifyllin*. Br J Dermatol, 1994. 130: p. 688-689.
190. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, et al. *Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis*. Lancet, 1998. 352(9140): p. 1586-1589.
191. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, et al. *Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases*. Arch Dermatol, 2003. 139(1): p. 26-32.
192. Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P, et al. *Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN: The University of Miami Experience*. Arch Dermatol, 2003. 139(1): p. 39-43.
193. Napoli B, D'Arpa N, Masellis M. *A propos Lyells Syndrome treatment*. Ann Burns fire disasters, 2004. 17: p. 162-3.
194. Shortt R, Gomez M, Mittman N, et al. *Intravenous immunoglobulin does not improve outcome in toxic epidermal necrolysis*. J Burn Care Rehabil, 2004. 25(3): p. 246-255.
195. French LE, Trent JT, Kerdel FA. *Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding*. Int Immunopharmacol, 2006. 6(4): p. 543-549.
196. Ruocco V, Luongo C, Florio M, et al. *Hyperbaric oxygen treatment of toxic epidermal necrolysis*. Cutis, 1986. 38: p. 267-271.

197. Meneux E, Paniel BJ, Pouget F, et al. *Vulvovaginal sequelae in toxic epidermal necrolysis*. J Reprod Med, 1997. 42(3): p. 153-156.
198. Kobayashi A, Shirao Y, Yoshita T, et al. *Amniotic membrane transplantation in acute phase of toxic epidermal necrolysis with severe corneal involvement*. Ophthalmology, 2006. 113(1): p. 126-132.
199. Tandon A, Cackett P, Mulvihill A, et al. *Amniotic membrane grafting for conjunctival and lid surface disease in the acute phase of toxic epidermal necrolysis*. J Aapos, 2007. 11(6): p. 612-613.
200. John T, Foulks GN, John M, et al. *Human amniotic membrane transplantation: past, present, and future*. Ophthalmol Clin North Am, 2003. 16: p. 43-65.
201. Dos Santos MS, Fairbanks D, Pedro EA, et al. *Ocular surface reconstruction with amniotic membrane transplantation in chemical burn*. Adv Exp Med Biol, 2002. 506: p. 1259-1262.
202. Shimazaki J, Yang HY, Tsubota K. *Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in patients with chemical and thermal burns*. Ophthalmology, 1997. 104: p. 2068-2076.
203. Gonzalez-Merlo J. *Desarrollo y estructura de la placenta, membranas ovulares y líquido amniótico*. En 3ª edición. Barcelona. Salvat editores. S.A. Gonzalez-Merlo J, Del Sol JR. Obstetricia., 1988: p. 83-95.
204. Campbell S, Allen TD, Moser BB, et al. , *The translaminal fibril of the human amnion basemen membrane*. . J Cell Sci, 1989. 94: p. 307-318.
205. Fukuda K, Chikama T, Nakamura M, et al. *Differential distribution of subchains of the basement membrane components type IV collagen and laminin among the amniotic membrane, cornea, and conjunctiva*. Cornea, 1999. 18: p. 73-79.
206. Koizumi NJ, Natomi TJ, Sotozono CJ, et al. *Growth factor mRNA and protein in preserved human amniotic membrane*. Curr Eye Res, 2000. 20: p. 173-177.
207. Jester JV, Barryolane PA, Cavanagh HD, et al. *Induction of alpha smooth muscle actin expression and myofibroblast transformation in cultures corneal keratocytes*. Cornea, 1996. 15: p. 506-516.
208. Sonnenberg A, Calafat J, Janssen H, et al. *Integrin a6/b4 complex is located in hemidesmosomes, suggestin a mayor role in epidermal cell-basement membrane adhesion*. J Cell Biol, 1991. 113: p. 907-911.
209. Grueterich M, Espana E, Tseng SC. *Connexin 43 expression and proliferation of human limbal epithelium on intact and denuded amniotic membrane*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002. 43(1): p. 63-71.
210. Kurpakus MA, Stock EL, Jone JCR. *The role of the basement membrane in differential expression of keratin proteins in epithelial cells*. . Dev Bio, 1992. 150: p. 243-255.

211. Boudreau N, Sympson CJ, Werb Z, Werb Z, et al. *Suppression of ICE and apoptosis in mammary epithelial cells by extracellular matrix*. Science, 1995. 267: p. 891-893.
212. Kim JC, Tseng SCG. *Transplantation of preserved human amniotic membrane for surface reconstruction in severaly damaged rabbit corneas*. Cornea, 1995. 14: p. 473-484.
213. Tseng SC, Li DQ, Ma X. *Suppression of TGF-beta 1, beta 2, beta 3 and TGF-beta receptor II expression and myofibroblasts differentiation in human corneal and limbal fibroblasts by amniotic membrane matrix*. J Cell Physiol, 1999. 179: p. 325-335.
214. Na BK, Hwang JH, Shin EJ, et al. *Analysis of human amniotic membrane components as proteinase inhibitor for developmen of therapeutic agent of recaalcitran keratitis*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 1998. 39: p. S90.
215. Kim JS, Kim JC, Na BK, et al. *Amniotic membrane patching promotes healing and inhibits proteinase activity on wound healing following acute corneal alkali burn*. Exp Eye Res, 2000. 70: p. 329-337.
216. Muraine M, Descargues G, Franck O, et al. *Amniotic membrane graft in ocular surface disease. Prospective study with 31 cases*. J Fr Ophthalmol, 2001. 24: p. 798-812.
217. Stoiber J, Ruckhofer J, Muss W, et al. *Amniotic membrane transplantation with limbal stem cell transplantation as a combined procedure for corneal surface reconstruction after sever thermal or chemical burns*. Ophthalmologe, 2002. 99: p. 839-848.
218. Avila M, Moreno C, Pena C, et al. *Reconstruction of ocular surface with heterologous limbal epithelium and amniotic membrane in a rabbit model*. Cornea, 2001. 20: p. 414-420.
219. Anderson DF, Pires RT, Tseng SC, et al. *Amniotic membrane transplantation for partial limbal stem cell deficiency*. Br J Ophthalmol, 2001. 85: p. 567-575.
220. Anderson DF, Alfonso E, Tseng SCG, et al. *Amniotic membrane transplantation after the primary surgical management of band keratopathy*. Cornea, 2001b. 20: p. 354-361.
221. Pires RT, Chokshi A, Tseng SC. *Amniotic membrane transplantation or conjunctival limbal autograft for limbal stem cell deficiency induced by 5-fluorouracil in glaucoma surgeries*. Cornea, 2000. 19: p. 284-287.
222. ChenZhuo L, Redondo C, Murube J. *Structure remodeling at the penetrating corneal injuries treated by human amniotic membrane transplantation in rabbits*. Ophthalmic Research, 1999. 31: 69.
223. Kruse FE, Rohrschneider K, Volcker HE. *Multilayer amniotic membrane transplantation for reconstruction of deep corneal ulcers*. Ophthalmology, 1999. 106: p. 1504-1510.

224. Chen HJ, Pires RT, Tseng SC. *Amniotic membrane transplantation for severe neurotrophic corneal ulcers*. Br J Ophthalmol, 2000. 84: p. 826-833.
225. Pires RT, Tseng SC, Prabhasawat P, et al. *Amniotic membrane transplantation for symptomatic bullous keratopathy*. Arch Ophthalmol, 1999. 117: p. 1291-1297.
226. Redbrake C, Kompa S, Schrage N, et al. *Amnion als bindehautersatz bei schweren verätzungen und verbrennungen*. Ophthalmologe, 2000. 97(suppl):89.
227. Gris O, Del Campo Z, Wolley-Dod C, et al. *Conjunctival healing after amniotic membrane graft over ischemic sclera*. Cornea, 2003. 22: p. 675-678.
228. Solomon A, Pires TR, Tseng SCG. *Amniotic membrane transplantation following an extensive removal of primary and recurrent pterygia*. Ophthalmology, 2001. 108: p. 449-460.
229. Shimazaki J, Shinozaki N, Tsubota K. *Transplantation of amniotic membrane and limbal autograft for patient with recurrent pterygium associated with symblefaron*. Br J Ophthalmol, 1998. 82: p. 235-240.
230. Ti SE, Tow SL, Chee SP. *Amniotic membrane transplantation in entropion surgery*. Ophthalmology, 2001. 108: p. 1209-1217.
231. Meller D, Maskin SL, Pires RT, et al. *Amniotic membrane transplantation for symptomatic conjunctivochalasis refractory to medical treatment*. Cornea, 2000. 19: p. 796-803.
232. Barabino S, Bentivoglio G, Mingari C, et al. *Role of amniotic membrane transplantation for conjunctival reconstruction in ocular-cicatricial pemphigoid*. Ophthalmology, 2003. 110: p. 474-480.
233. Gomes JA, Ventura AS, Donato WB, et al. *Amniotic membrane with living related corneal limbal/conjunctival allograft for ocular surface reconstruction in stevens-johnson syndrome*. Arch Ophthalmol, 2003b. 121: p. 1369-1374.
234. Koizumi N, Suzuki T, Sotomozo C, et al. *Cultivated corneal epithelial stem cell transplantation in ocular surface disorders*. Ophthalmology, 2001. 108: p. 1569-1574.
235. Meller D, Dabul V, Tseng SC. *Expansion of conjunctival epithelium progenitor cells on amniotic membrane*. Exp Eye Res, 2002. 74: p. 537-545.
236. Hernandez Galindo EE, Steuhl KP, Meller D, et al. *Expression of delta Np63 in response to phorbol ester in human limbal epithelial cells expanded on intact human amniotic membrane*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2003. 44: p. 2956-2965.
237. Kenyon K, Tseng SC. *Limbal autograft transplantation for ocular disorders*. Ophthalmology, 1989. 96: p. 709-723.

238. Gatinel D, Nghiem MH, Chaine G. *Early limbal autograft after alkali burn of the ocular surface*. J Fr Ophtalmol, 1999. 22: p. 76-78.
239. Rao SK, Sitalakshmi G, Padmanabhan P, et al. *Limbal autografting: comparison of results in the acute and chronic phases of ocular surface burns*. Cornea, 1999. 18: p. 164-171.
240. James SE, Ilari L, Daya S, et al. *The potential for eye bank limbal rings to generate cultured corneal epithelial allograft*. Cornea, 2001. 20: p. 488-494.
241. Murube J, Rivas L. *Impression cytology on conjunctiva and cornea in dry eye patients establishes a correlation between squamous metaplasia and dry eye clinical severity*. Eur J Ophthalmol, 2003. 13 p. 115-127.
242. Lopez Garcia JS, García-Lozano I, Martínez Garchitorena J. *A study of lacunar folds in relation to the etiology and severity of dry eye*. Arch Soc Esp Oftalmol, 2004. 79: p. 169-175.
243. Murube J, Chenzhuo L, Murube E. *Measuring the lacunar sulci as a new indicator of shrinkage of the ocular surface*. J Ophthalmol, 2001. 11: p. 227-232.
244. Murube J, Rivas L. *Biopsy of the conjunctiva in dry eye patients establishes a correlation between squamous metaplasia and dry eye clinical severity*. Eur J Ophthalmol, 2003. 13(3): p. 246-256.
245. Gilbard J. *Concentración de los electrolitos en la película lagrimal del ojo normal y el ojo seco*. Dodick JM y Donnenfeld (ed). International Ophthalmology Clinics. Ojo Seco., 1995. CibaVisión. Nueva York: p. 27-36.
246. Rivas L, Oroza MA, Pérez-Esteban A, et al. *Topographical distribution of ocular surface cells by the use of impression cytology*. Acta Ophthalmol (Copenh), 1991. 69: p. 371-376.
247. Sheridan RL, Schulz JT, Ryan CM, et al. *Long-term consequences of toxic epidermal necrolysis in children*. Pediatrics, 2002. 109(1): p. 74-78.
248. Wong KC, Kennedy PJ, Lee S. *Clinical manifestation and outcomes in 17 cases of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. Australas J Dermatol, 1999. 40: p. 131-134.
249. Lipper GM, Arndt KA, Dover JS. *Recent therapeutic advances in dermatology*. JAMA, 2000. 283: p. 175-177.
250. Chang YS, Huang FC, Tseng SH. *Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: acute ocular manifestations, causes and management*. Cornea 2007. 26: p. 123-129.
251. Sotozono C, Ueta M, Koizumi N, et al. *Diagnosis and treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with ocular complications*. Ophthalmology, 2009. 116(4): p. 685-690.

252. Forman R, Koren G, Shear NH. *Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children: a review of 10 years' experience*. Drug Saf, 2002. 25: p. 965-972.
253. Lopez-Garcia JS, García-Lozano I, Rivas L, et al. *Ocular features and histopathologic changes during follow-up of toxic epidermal necrolysis*. Ophthalmology. 118(2): p. 265-271.
254. Saban J, Pais JR, Rodriguez JL, et al. *Sjögren-like pluriglandular exocrine insufficiency after drug-induced toxic epidermal necrolysis*. Postgrad Med J, 1991. 67: p. 195-197.
255. Williams GP, Mudhar HS, Leyland M, *Early pathological features of the cornea in toxic epidermal necrolysis*. Br J Ophthalmol, 2007. 91: p. 1129-1132.
256. Shay E, Khadem JJ, Tseng SC. *Efficacy and limitation of sutureless amniotic membrane transplantation for acute toxic epidermal necrolysis*. Cornea. 29(3): p. 359-361.
257. Atzori L, Peiretti, E, Ferreli, C, et al. *Amniotic membrane transplantation in the surgical management of symblepharon following toxic epidermal necrolysis*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2006. 20(2): p. 214-6.
258. Tseng SC, Espana EM, Kawakita T, et al. *How does amniotic membrane work?* Ocular surface, 2004. 2: p. 177-187.
259. Koizumi NJ, Inatomi TJ, Sotozono CJ, et al. *Growth factor mRNA and protein in preserved human amniotic membrane*. Curr Eye Res, 2000. 20(3): p. 173-177.
260. Sonnenberg A, Calafat J, Janssen H, et al. *Integrin alpha/beta 4 complex is located in hemidesmosomes, suggesting a major role in epidermal cell-basement membrane adhesion*. J Cell Biol 1991. 113: p. 907-911.
261. Grueterich M, Espana E, Tseng SC. *Connexin 43 expression and proliferation of human limbal epithelium on intact and denuded amniotic membrane*. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2002. 43: p. 63-71.
262. Shay E, Liang L, Sheda H, et al. *Amniotic membrane transplantation as a new therapy for the acute ocular manifestations of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. Surv Ophthalmol 2009. 54(6): p. 686-696.
263. Gregory, D.G., *Treatment of acute Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using amniotic membrane: a review of 10 consecutive cases*. Ophthalmology. 118(5): p. 908-914.
264. Warkad, V.U., S.K. Sahu, and S. Das, *Amniotic membrane grafting in the management of acute toxic epidermal necrolysis/Stevens Johnson syndrome*. Am J Ophthalmol. 151(2): p. 381-2; author reply 382.

## 8. Bibliografía

265. Fu Y, Gregory DG, Sippel KC, et al. *The ophthalmologist's role in the management of acute Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis*. Ocul Surf. 8(4): p. 193-203.
266. Foulks GN. *Amniotic membrane therapy in the acute phase of toxic epidermal necrolysis*. J Aapos, 2007. 11(6): p. 531.
267. Lopez-García JS, Rivas L, García-Lozano I, et al. *Histopathologic limbus evolution after alkaline burns*. Cornea, 2007. 26(9): p. 1043-1048.
268. Lopez-García JS, Rivas L, García-Lozano I, et al. *Analysis of corneal surface evolution after moderate alkaline burns using impression cytology*. Cornea, 2006. 25: p. 908-913.
269. Shamma MC, Lai EC, Sarkar JS, et al. *Management of acute Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis utilizing amniotic membrane and topical corticosteroids*. Am J Ophthalmol. 2010;149:203-213.
270. Honavar SG, Bansal AK, Sangwan VS, et al. *Amniotic membrane transplantation for ocular surface reconstruction in Stevens-Johnson syndrome*. Ophthalmology 2000; 975–979.



