

DONACION

No Reg 028713

Catalogador mm

Fecha 27/12/10

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No. 25

MONTERREY, NUEVO LEON



NECROLISIS EPIDERMICA TOXICA Y SINDROME DE
STEVENS JOHNSON PERFIL CLINICO EPIDEMIOLOGICO ACTUAL
EN LA UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No. 25 DEL IMSS

TESIS

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

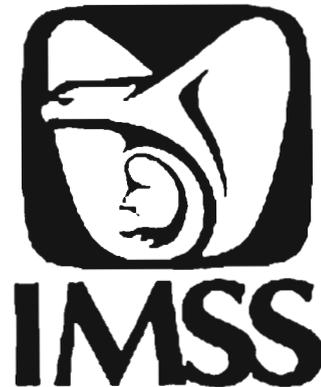
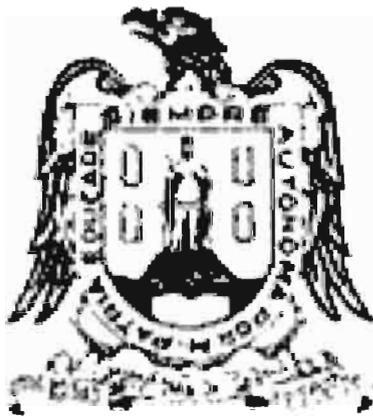
PRESENTA:

DRA. LUZ ADRIANA GOMEZ COLIN

MONTERREY, NUEVO LEON FERRERO 2007

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No. 25
MONTERREY NUEVO LEON**



**NECROLISIS EPIDERMICA TOXICA Y SINDROME DE STEVENS JOHNSON
PERFIL CLÍNICO EPIDEMIOLÓGICO ACTUAL EN
LA UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No. 25 DEL IMSS.**

TESIS

**PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA INTERNA**

PRESENTA

DRA. LUZ ADRIANA GÓMEZ COLÍN

MONTERREY, N. L.

FEBRERO 2007

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE SAN LUIS POTOSI
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD No. 25
MONTERREY NUEVO LEÓN**

REGISTRO

R-2007-1901-18



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HOSP. ESP. No. 25
CENTRO MEDICO NORESTE
DIRECCION DE EDUC. E INV. EN SALUD
AVE. LINCOLN Y AVE. FIDEL VELAZQUEZ
MONTERREY N.L.

DRA. ROSA MARÍA ELIZONDO ZAPIÉN

Jefe de División Educación e Investigación en Salud, UMAE No.25.

DR. CARLOS ALBERTO VÁZQUEZ MARTÍNEZ

Jefe de División de Investigación en Salud.

DR. RAFAEL SIFUENTES MENDOZA

Profesor Titular de la Especialidad de Medicina Interna,
UMAE No. 25.

DR. CARLOS GARCIA VALLEJO

Asesor de Tesis

Jefe de división de Medicina Interna, UMAE No. 25.

DRA. LUZ ADRIANA GÓMEZ COLÍN

Tesista

***Que el hoy abrace al pasado
con remembranza y al futuro
con ansia.***

Gibran Khalil Gibran

A mis Padres

ÍNDICE

Antecedentes Científicos.....	6
Planteamiento del Problema.....	12
Pregunta de Investigación.....	12
Justificación del Estudio.....	13
Objetivos.....	14
Material y Métodos.....	14
Resultados.....	21
Discusión.....	31
Conclusión.....	33
Bibliografía.....	34

La incidencia del Síndrome de Stevens Johnson se estima entre el 1.1 y el 7.1 casos por millón de habitantes por año; (la diferencia en la incidencia reportada, puede ser causada por los diferentes criterios de inclusión en diversos estudios). El promedio de edad va desde los 25 a los 47 años, y la afección por género de un 33-62% en mujeres. La incidencia en la Necrolisis Epidérmica Tóxica es reportada entre el 0.4 y 1.3 casos millón de habitantes por año; se ha reportado en todos los grupos de edad, incluyendo recién nacidos y pacientes ancianos, la edad promedio es entre los 46-63 años; la proporción en mujeres es estimada entre un 61-64%².

Los fármacos se reportan como la etiología mas frecuente; en más de un 50% para el SSJ y de un 80 a 95% para la NET, Tabla 1; otras causas descritas son las infecciones. En estos padecimientos, la epidermis sufre una reacción citotóxica en la que el fármaco o alguno de sus metabolitos se unen a proteínas de membrana de los queratinocitos convirtiéndolas en blanco del ataque celular; interactuando la producción local de citocinas como el factor de necrosis tumoral, la unión de ligando Fas al receptor transmembrana Fas (CD95), acción de linfocitos T citotóxicos, produciendo una apoptosis masiva de todas las capas de la epidermis^{3, 5, 6}.

Tabla 1. Fármacos relacionados a SJJ y TEN

Alopurinol	TMP - SMX
Colchicina	Sulfadiazina
Hidroclorotiazida	Penicilinas
Fenobarbital	Cefalosporina
Fenitoina sodica	Cotrimaxazol
Lamotrigina	Fluoroquinolonas
Carbamazepina	Vancomicina
Ketoprofeno	Rifampicina
Diclofenaco	Etambutol
Ibuprofeno	Otros AINES

Inicia con un pródromo puede llegar a ser de 1 día hasta 3 semanas, en el que se presenta fiebre, tos, rinorrea, faringitis, conjuntivitis, malestar general, seguido por la aparición de exantema macular, lesiones individuales que recuerdan a las lesiones en diana o tiro al blanco, solo que de mayor tamaño, dolorosas, irregulares, bien delimitadas, con signo de Nikolsky positivo, formándose ampollas, aumentando rápidamente en tamaño y número, en la necrosis epidérmica tóxica, la epidermis se desprende en largas hojas, dejando grandes zonas desnudas exudativas, hay afección de las mucosas en un 92.3 a un 100% en el SSJ y 96.5-100% en la NET; incluyendo la cavidad oral en ocasiones con afección hasta el árbol traqueo bronquial, y la afección en el esófago que puede

dejar como secuela estenosis esofágica ocasionalmente; en la conjuntiva se presenta inflamación y quemosis, vesículas y erosiones dolorosas, conjuntivitis purulenta, ulceración corneal, uveítis anterior o panendofalmitis, dejando secuelas importantes como: simbléfaron, sinequias, entropión, cicatrices corneales, que potencialmente pueden ocasionar ceguera, hay afección también en mucosa vaginal, perineal, anal, uretral esta última puede llevar a retención urinaria, y secuelas a largo plazo como fimosis, en vagina sinequias; existe involucro visceral en un 8.1 a 61.5 en el SJJ y en un 53.8% en la NET, como glomerulonefritis, necrosis tubular aguda, azoemia pre renal; hepatitis presente en aproximadamente un 10%, hasta la mitad puede presentar elevación de los niveles de aminotransferasas séricas, pancreatitis en muy bajo porcentaje, etc. Las causas más comunes de muerte incluyen sepsis, edema pulmonar, embolismo pulmonar, hemorragia gastrointestinal, e hipovolemia ^{2, 4, 6}.

A pesar de ser un padecimiento infrecuente, la necrolisis epidérmica tóxica tiene una mortalidad elevada, variando de un 20 a un 70%, dependiendo de la serie de casos reportada, para el síndrome de Stevens-Johnson es menor del 1-3%. Actualmente se utiliza una escala pronóstica llamada SCORTEN (Score de severidad específico para Necrolisis Epidérmica Tóxica), ver Tabla 2, estima la mortalidad basado en la presencia de siete factores de riesgo independientes, ver Tabla 3, esta se debe realizar dentro de las primeras 24 horas de admisión de los pacientes ^{2, 7, 10}.

Tabla 2. SCORTEN Factores de riesgo.

Edad > 40 años
Presencia de Malignidad
SC con desprendimiento de epidermis >10%
Nivel de Urea serica > 60mg/dl
Nivel de Glucosa serico > 252mg/dl
Nivel de Bicarbonato serico < 20mEq/L
Frecuencia cardiaca > 120 latidos por minuto

A cada factor de riesgo se le atribuye un punto, correlacionando una puntuación mayor a una mortalidad mas elevada.

Tabla 3. Mortalidad por SCORTEN

Puntuación	Mortalidad (%)
0 -1	3.2
2	12.1
3	35.3
4	58.3
≥5	90

El tratamiento inicial consiste en determinar y evitar el agente desencadenante, deben suspenderse todos los fármacos sospechosos, se debe ingresar al paciente a una unidad de dermatología especializada, o unidad de cuidados intensivos para pacientes quemados, siempre que sea posible. Considerando la fisiopatología de la enfermedad, la fase precoz de tratamiento va dirigida a detener la progresión y limitar la necrosis muco-cutánea y reducir la gravedad de las secuelas. El uso de esteroides sistémicos actualmente es controversial, pues a pesar de ser dirigido para detener la reacción inmunológica varios estudios reportaron aumento del índice de morbimortalidad secundario a infecciones relacionadas a estos, favoreciendo el riesgo de sepsis, incrementando el catabolismo de proteínas y retardando la epitelización. Se han utilizado también plasmaferesis, para tratar de remover toxinas tales como los fármacos o sus metabolitos, mediadores citotóxicos o anticuerpos, sin embargo no se ha observado mejoría en la morbimortalidad. Fármacos inmunosupresores, como la ciclofosfamida y la ciclosporina, en la que se requiere al menos 1 mes para tener efectos terapéuticos en un padecimiento que requiere detener la progresión y limitar el daño de forma aguda. Se ha demostrado que los preparados de inmunoglobulina humana aumenta la inhibición de la muerte celular de los queratinocitos, mediada por Fas, por los anticuerpos antagonistas anti-Fas, lo que detiene la progresión de la necrolisis epidérmica toxica, disminuyendo la morbimortalidad^{10, 11}.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La Necrolisis Epidérmica Tóxica y Síndrome de Stevens- Johnson, son padecimientos poco frecuentes, sin embargo la morbimortalidad asociada a estos padecimientos es alta. En la UMAE No. 25, se han presentado casos, relativamente frecuente, por ser este un hospital de concentración regional, sin tener acceso a indicadores epidemiológicos actualizados descritos en la literatura; entre los que se encuentran mortalidad, morbilidad, parámetros de laboratorio, complicaciones asociadas, etc.; por lo que consideramos conveniente realizar una descripción actualizada de estos padecimientos.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Cual es el perfil clínico epidemiológico de los pacientes con Necrolisis Epidérmica Tóxica y Síndrome de Stevens-Johnson en la UMAE No. 25, del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Monterrey, Nuevo León, México, en el periodo comprendido de 1999 al 2006?

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Es necesario conocer el perfil epidemiológico de Necrolisis Epidérmica Tóxica y el Síndrome de Stevens-Johnson, por que al tener esta información podremos:

1. Establecer un diagnóstico situacional de estas patologías en nuestra unidad.
2. Comparar los datos con lo reportado y recomendado a nivel internacional y, así ampliar el conocimiento acerca de estas patologías para así poder:
 - a. Fomentar y promover programas de salud para: tratamiento precoz y limitación del daño, de los casos de Necrolisis epidérmica toxica y Síndrome de Stevens Johnson.
 - b. Fomentar y promover programas enfocados al conocimiento por parte del personal de salud y población general, de las reacciones adversas de de los medicamentos para prevenir el uso indiscriminado y la automedicación.
 - c. Promover el reporte de los efectos adversos a medicamentos por parte del personal medico.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Describir el perfil epidemiológico de los pacientes con Necrolisis Epidérmica Tóxica y Síndrome de Stevens-Johnson en la UMAE No. 25, del Instituto Mexicano del Seguro Social, en Monterrey, Nuevo León, México, en el periodo comprendido de 1999 al 2006.

MATERIAL Y METODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Descriptivo

UBICACIÓN ESPACIAL Y TEMPORAL

Unidad Medica de Alta Especialidad No. 25, del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la Ciudad de Monterrey, Nuevo León, México, en el periodo comprendido entre enero de 1999 a diciembre del 2006.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Todos los pacientes ingresados con diagnóstico de Síndrome de Stevens Johnson o Necrolisis epidérmica tóxica en la UMAE No. 25, del IMSS de enero de 1999 a diciembre del 2006.

UNIDAD DE OBSERVACION

Expediente clínico.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Paciente ingresado a la Unidad Médica de Alta Especialidad del IMSS en Monterrey Nuevo León con el diagnóstico clínico de Síndrome de Stevens Johnson o de Necrolisis epidérmica tóxica.
 - a. Se definió como Síndrome de Stevens Johnson a la reacción mucocutánea, aguda con presencia de erupciones maculosas de extensión rápida, con lesiones en diana y afección de más de una mucosa involucrando menos del 30% de la superficie corporal.

b. Se definió como Necrolisis Epidérmica Toxica a la reacción mucocutanea en donde la erupción maculopapular coalesce para formar un eritema extenso, con necrosis y desprendimiento ampollar de la epidermis, con involucro de mas de un 30% de la superficie corporal.

2. Que sea internado y que permanezca hospitalizado mínimo por un día.
3. El diagnostico fue realizado solo en base al cuadro clínico, no se realizaron biopsias de piel, en la mayoría de los pacientes por lo que no se contó con estudio histopatológico.

CRITERIOS DE EXCLUSION

1. No aplica.

VARIABLES

VARIABLE	CLASIFICACIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	INDICADOR	FUENTE
Edad	Cuantitativa Discreta.	Tiempo que una persona ha vivido, a contar desde que nació.	Número de años de vida del paciente	Número de años de vida del paciente	Instrumento de recolección de datos
Genero	Cualitativa nominal.	Diferenciación de los machos y las hembras en las especies animales.	Genero al que pertenece el paciente.	Masculino Femenino	Instrumento de recolección de datos
SCORTEN	Cualitativa ordinal	Score de severidad de la enfermedad específico de Necrolisis Epidérmica Toxica	Score pronostico de mortalidad basado en 7 factores pronósticos (descrito en introducción) de acuerdo a la siguiente escala. 0-1= 3.2% 2= 12.1% 3= 35.3% 4= 58.3% >6=5= 90 %	Puntuación del 1 al 7	Instrumento de recolección de datos

Frecuencia cardiaca	Cuantitativa discreta	Latidos del corazón en un minuto	Latidos por minuto, registrados en el paciente a su ingreso o dentro de las primeras 24hrs de estancia Hosp.	51, 52, 53,... 60, 61, 62,...100, 101, 102, etc.	Instrumento de recolección de datos
Neoplasia Maligna	Cualitativa nominal	Tumor maligno, desarrollado por la proliferación anormal de células, que invaden y destruyen tej. org.	Presencia de neoplasia maligna en el paciente descrita durante la estancia hospitalaria del paciente.	Si No	Instrumento de recolección de datos
Área de superficie corporal afectada	Cualitativa ordinal	Superficie corporal afectada por lesiones dermicas (basada en la regla de los 9 descrita por Wallace)	Superficie corporal afectada por lesiones dermicas de NET o SSJ en paciente. Se tomara en cuenta de acuerdo a criterios de inclusión.	SSJ < 30% NET >30%	Instrumento de recolección de datos
Urea serica	Cuantitativa discreta	Producto de final nitrogenado del catabolismo de las proteínas	Valor inicial de urea serico reportado en expediente o laboratorio correspondiente al paciente. Para SCORTEN se considero significativo mas de 60mg/dl	Cualquier valor reportado en mg/dl.	Instrumento de recolección de datos
Bicarbonato serico	Cuantitativa discreta	Sal derivada del acido carbónico, representante iónico principal de las bases en nuestro cuerpo.	Valor inicial de bicarbonato serico reportado en expediente o laboratorio correspondiente al paciente. Para SCORTEN se considero significativo menos de 20mEq/L	Cualquier valor reportado en mEq/L.	Instrumento de recolección de datos
Glucosa serica	Cuantitativa discreta	Compuesto orgánico, fuente principal de energía de todas las células.	Valor inicial reportado en expediente o laboratorio correspondiente al paciente. Para SCORTEN se considero significativo mas de 252mg/dl	Cualquier valor reportado en mg/dl.	Instrumento de recolección de datos
Hemoglobina	Cuantitativa discreta	Proteina serica , transportadora de oxigeno	Valor inicial de hemoglobina reportado en expediente o laboratorio correspondiente al paciente. Se considero significativo valores por debajo de 10gr/dl	Cualquier valor reportado en gr/dl.	Instrumento de recolección de datos
Leucocitos	Cuantitativa discreta	Células sanguineas componente principal del sistema inmunitario	Valor inicial de leucocitos reportado en expediente o laboratorio correspondiente al paciente. Se considero significativo valores por debajo de 4000 cel/ul (leucopenia) o por arriba de 12,000 cel/mm3 (leucocitosis)	Cualquier valor reportado en cel/ul.	Instrumento de recolección de datos
Plaquetas	Cuantitativa discreta	Células sanguineas producidas por la medula ósea, participantes de la coagulación.	Valor inicial de plaquetas reportado en expediente o laboratorio correspondiente al paciente. Se considero significativo valores por debajo de 100,000pl/ul (trombocitopenia).	Cualquier valor reportado en pl/ul.	Instrumento de recolección de datos

Transaminasas	Cuantitativa discreta	Proteínas celulares con función enzimática específica	Valor inicial de alninoaminotransferasa (ALT) y de aspartatoaminotransferasa (AST) reportado en expediente o laboratorio correspondiente al paciente. Se considero significativo elevación de tres veces su valor normal para cada una.	Cualquier valor reportado U/L para cada una de ellas.	Instrumento de recolección de datos
Bilirrubina total	Cuantitativa discreta	Producto de degradación de la hemoglobina, suma de la bilirrubina directa e indirecta	Valor inicial de bilirrubina total reportado en expediente o laboratorio correspondiente al paciente. Se considero significativo valores por arriba de 2.5mg/dl	Cualquier valor reportado en mg/dl.	Instrumento de recolección de datos
Electrolitos sericos	Cuantitativa discreta	Sales Ionizadas sericos	Valor inicial de sodio y potasio (solamente) reportado en el expediente o laboratorio correspondiente al paciente. Se tomara como significativo valores para sodio por debajo de 135mEq/l (hiponatremia) o por arriba de 145mEq/l (hiipernatremia) y para potasio arriba de 5 mEq/l (hipercalemia) o por debajo de 3.5mEq/l (hipocalemia)	Cualquier valor reportado en mEq/L.	Instrumento de recolección de datos.
Cuadro clínico	Cualitativa nominal	Conjunto de signos y sintomas que caracterizan a una enfermedad	Conjunto de signos y sintomas que caracterizan a la necrolisis epidémica toxica y al síndrome de Stevens Jonson en los pacientes estudiados.	Erupción macular confluyente, signo de Nikolsky +, afección de varias mucosas, etc.	Instrumento de recolección de datos
Antimicrobianos Empleados	Cualitativa nominal	Prescripción de fármacos antimicrobianos.	Nombre del antibiótico (s) utilizado (s) utilizados.	Amikacina, Meropenem, Gentamicina, Vancomicina, Gatifloxacina, Tazocin, Ciprofloxacino, Cefotaxima, Ceftriaxona, Teicoplanina, etc.	Instrumento de recolección de datos
Comorbilidades	Cualitativa nominal	Enfermedades o patologías que coexisten en un mismo paciente.	Enfermedades o patologías que coexisten con el Síndrome de Stevens Johnson o la Necrolisis epidémica toxica en el paciente.	Cáncer Diabetes Hipertensión EVC Toxicidad hepática Autoinmunes VIH, etc.	Instrumento de recolección de datos
Complicaciones	Cualitativa nominal	Afección secundaria a	Afección secundaria a padecimiento de base, que	Infección Sepsis	Instrumento de

		padecimiento de base, que agrava y alarga, el curso de la enfermedad.	agrava y alarga, el curso de la NET o el SSJ en el paciente.	DHE Falla Renal Neumonía nosocomial	recolección de datos
Fármacos desencadenantes.	Cualitativa nominal	Fármacos desencadenantes asociados a la enfermedad	Fármacos desencadenantes asociados a la NET y al SSJ en el paciente.	TMP-SMX, penicilinas, ceftriaxona, carbamazepina, fenitoína, AINES, etc.	Instrumento de recolección de datos
Alergia a medicamentos previa	Cualitativa nominal	Reacción de hipersensibilidad causada por alérgenos en este caso fármacos.	Antecedente de alergia a medicamentos en el paciente.	Penicilina, Metamizol, TMP-SMX, fenitoína, etc.	Instrumento de recolección de datos
Tratamiento con inmunoglobulinas	Cualitativa nominal	Prescripción de producto inmunoglobulínico humano polivalente IV que alberga varios anticuerpos opsonicos y neutralizantes	Aplicación de inmunoglobulinas para tratamiento de NET o SJJ en los pacientes.	Si No	Instrumento de recolección de datos
Tratamiento inmunosupresor	Cualitativa nominal	Prescripción de agentes inmunosupresores	Nombres de medicamentos inmunosupresores para NET o SSJ en los pacientes.	Ciclosporina, Ciclofosfamida, etc.	Instrumento de recolección de datos
(DEH) Días de estancia Hospitalaria.	Cuantitativa discreta	Permanencia de un enfermo dentro de un hospital en donde se le da un tratamiento a esta.	Numero de días que el paciente permaneció hospitalizado por NET o SJJ	Uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, etc.	Instrumento de recolección de datos
(DEU) Días de estancia en unidad de cuidados intensivos.	Cuantitativa discreta	Permanencia de un enfermo dentro de un hospital en el área de terapia intensiva en donde se le da un tratamiento a esta.	Numero de días que el paciente permaneció hospitalizado en el área de terapia intensiva por NET o SJJ	Uno, dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve, diez, once, etc.	Instrumento de recolección de datos
Defunción	Cualitativa nominal	Fallecimiento de una persona	Fallecimiento del paciente por SJJ, TEN o sus complicaciones.	Si No	Instrumento de recol. de datos

TECNICAS DE RECOLECCION DE DATOS

1. **Método:** Registro de datos del expediente clínico
2. **Técnica:** Registro descriptivo

Se revisaran los expedientes completos del paciente para llenar el instrumento de medición con la información, si es necesario se buscara en los archivos del laboratorio y en los registros de medicamentos utilizados del hospital para recabar la información necesaria faltante en el expediente.

3. Instrumento: Se recaban datos a partir del expediente del paciente

4. Fuente: Expediente clínico, archivos del laboratorio y registro de medicamentos utilizados del hospital.

ANALISIS DE LA INFORMACIÓN

De acuerdo a las variables, se calcularán las medidas de tendencia central y de dispersión en relación al total de la población estudiada; registrados en el periodo de tiempo de enero de 1999 a diciembre del 2006 en la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 25 del IMSS en la Ciudad de Monterrey, Nuevo León.

PRECEPTOS ETICOS

Este estudio no atenta contra la integridad humana ni social de los pacientes o sus familiares y se encuentra dentro de los márgenes estipulados por la Ley General de Salud e Investigación y del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación.

RESULTADOS

Fueron identificados un total de 21 casos de Síndrome de Stevens Johnson y Necrolisis Epidérmica Tóxica; en el periodo comprendido de enero de 1999 a diciembre del 2006. De estos 10 casos (47.61%) se presentaron como Síndrome de Stevens-Johnson y 11 casos (52.3%) como Necrolisis Epidérmica Tóxica.

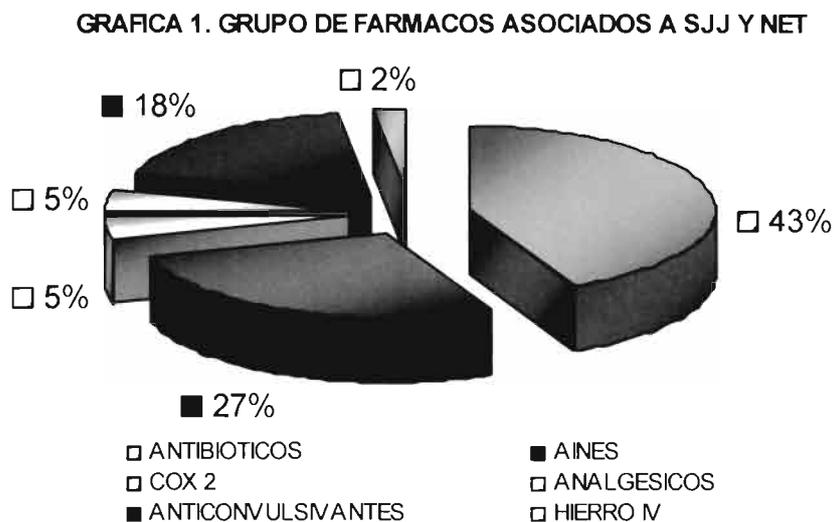
DISTRIBUCIÓN POR SEXO Y EDAD.

Cinco casos fueron de edad pediátrica y dieciséis adultos; el rango de edad para pacientes pediátricos fue de 4 a 15 años y adultos de 17 a 80 años. Promedio de edad general de 42.7 años con una desviación estándar de 25.27 años. La razón general mujer/hombre fue 2:1; específicamente para SSJ 4:1 y en NET 1.2:1.

FARMACOS ASOCIADOS.

La asociación a fármacos se dio en todos los casos (100%), pero no en todos se determinó el fármaco específico, pues el consumo de varios de ellos precedía al inicio del padecimiento dermatológico, la utilización conjunta más común fue antibióticos y AINES.

En la Grafica 1 se muestran el porcentaje por grupo de fármacos, los antibióticos como el más común 41%, seguido por los AINES 26% y anticomiciales 21%.



Asociación a un solo fármaco 47.61%; dos fármacos 23.8%; más de tres fármacos 9.52%. El fármaco causal mas encontrado fue la Penicilina G 14%; seguida del Trimetropim-Sulfametoxazol 11%; carbamazepina 9%; difenilhidantoina, ciprofloxacino y piroxicam con 7% cada uno; ampicilina, cefalosporinas (en general), paracetamol, naproxeno, diclofenaco y otros AINES no especificados 5% cada uno; dicloxacilina, ibuprofeno, ketorolaco, metamizol, celecoxib, rofecoxib, fenobarbital y hierro intravenoso 2% cada uno (Ver Tabla 4).

TABLA 4. FARMACOS ASOCIADOS A SJJ Y NET

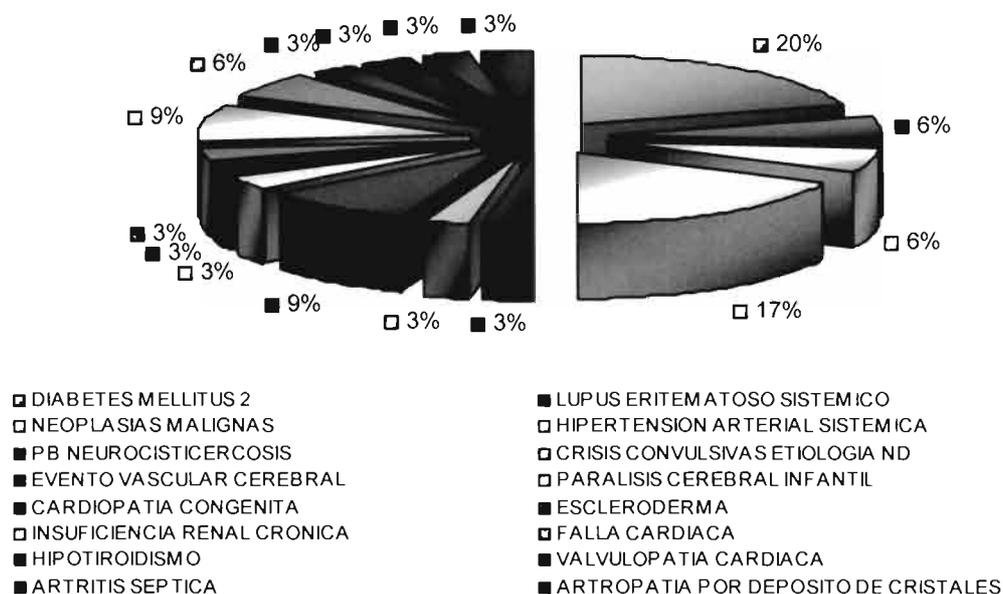
FARMACOS	SSJ n=10 (%)	NET n=11 (%)	TOTAL n=21 (%)
ANTIBIOTICOS			
PENICILINA G	3 (30%)	3 (27.27%)	6 (28.57%)
AMPICILINA	1 (10%)	1 (9.09%)	2 (9.52%)
DICLOXACILINA	0 (0%)	1 (9.09%)	1 (4.76%)
CEFALOSPORINAS	1 (10%)	1 (9.09%)	2 (9.52%)
CIPROFLOXACINO	2 (20%)	1 (9.09%)	3 (14.28%)
TMP-SMX	2 (20%)	3 (27.27%)	5 (23.80%)
ANALGESICOS Y ANTINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS			
PARACETAMOL	1 (10%)	1 (9.09%)	2 (9.52%)
NAPROXENO	1 (10%)	1 (9.09%)	2 (9.52%)
DICLOFENACO	1 (10%)	1 (9.09%)	2 (9.52%)
IBUPROFENO	1 (10%)	0 (0%)	1 (4.76%)
KETOROLACO	1 (10%)	0 (0%)	1 (4.76%)
METAMIZOL	1 (10%)	0 (0%)	1 (4.76%)
PIROXICAM	1 (10%)	2 (18.18)	3 (14.28%)
CELECOXIB	0 (0%)	1 (9.09%)	1 (4.76%)
ROFECOXIB	0 (0%)	1 (9.09%)	1 (4.76%)
AINES (NO ESPECIFICADO)	1 (10%)	1 (9.09%)	2 (9.52%)
ANTICOMICIALES			
DIFENILHIDANTOINA	2 (20%)	1 (9.09%)	3 (14.28%)
CARBAMACEPINA	1 (10%)	3 (27.27%)	4 (19.04%)
FENOBARBITAL	1 (10%)	0 (0%)	1 (4.76%)
OTROS			
HIERRO INTRAVENOSO	0 (0%)	1 (9.09%)	1 (4.76%)

CARACTERÍSTICAS CLINICAS Y DE LABORATORIO

La superficie corporal afectada fue de menos de 10% hasta 80%, con un promedio en SSJ 17.2 y NET 57.18; la fiebre se presentó en 66.66% de los pacientes, la afección a mucosa oral 80.95%, mucosa conjuntival 57.14%, mucosa genital 28.57% y mucosa anal 4.76%.

La mayoría de los pacientes presentaban comorbilidades asociadas (90%), siendo la diabetes mellitus la más frecuente con siete pacientes 22%; continuando en frecuencia la hipertensión arterial seis pacientes 18%; enfermedad vascular cerebral e insuficiencia renal crónica tres pacientes 9% cada una; lupus eritematoso sistémico, insuficiencia cardiaca congestiva y neoplasias malignas (un caso de cáncer pulmonar y un caso de linfoma de Hodgkin) dos pacientes 6% cada una; parálisis cerebral infantil, una probable neurocisticercosis con crisis convulsivas secundarias, cardiopatía congénita del tipo CIA y PCA, esclerodermia, hipotiroidismo, valvulopatía cardiaca, crisis convulsivas de inicio tardío (origen no determinado), artritis séptica, artropatía por depósito de cristales, un paciente por cada padecimiento, con un 3% cada una (Ver Grafica 2).

GRAFICA 2. COMORBILIDADES ASOCIADAS A SJJ Y NET



En relación a los resultados de laboratorio se obtuvo los siguiente: Hemoglobina promedio 11.63 gr/dl, cuatro pacientes (19.09%) con Hb por debajo de 10 gr/dl, uno de ellos con cifra critica de 5.7 gr/dl. Promedio leucocitario 6,505 cel/ul, ningún paciente presento leucopenia ni leucocitosis. Promedio plaquetario 208,619 plaquetas/ul, solo un paciente (4.76%) con cifras por debajo de 100,000 plaquetas/ul. Promedio glucosa serica 193.2 mg/dl, los siete pacientes diabéticos (33.33%) tuvieron descontrol glucemico, rango entre 161 mg/dl a 519 mg/dl. Promedio de urea serica 93.95 mg/dl, tres pacientes (14.28%) presentaron agudización de insuficiencia renal crónica y un paciente (4.76%) presento insuficiencia renal aguda, con valores de urea de 158 a 314mg/dl; Bicarbonato serico promedio 18.14 mEq/l, rango de 8.4 a 24 mEq/l, diez pacientes (47.61%) con valores por debajo de 21mEq/l. Sodio serico promedio 140.57 mEq/l, rango 130 a 150mEq/l, tres pacientes (14,28%) tuvieron hiponatremia y uno (4.76%) hipernatremia; potasio sérico promedio de 4.1 mEq/l, rango 2.8 a 7.19mEq/l, cinco pacientes (23.80%) presentaron hipocalemia y dos (9.52%) hipercalemia; promedio de ALT 63.31 U/l, rango desde 10 hasta 295 U/l, con elevación mas de 3 veces su valor en 3 pacientes (14.28%), promedio de AST 59.7U/l, valores desde 10 hasta 279 U/l, cuatro pacientes (19.%) presentaron elevación de AST mas de 3 veces del valor normal, dos de estos casos se considero toxicidad hepática secundaria a fármacos, ninguno de ellos presento elevación de bilirrubinas por arriba de 2.5mg/dl, bilirrubina total promedio 2.5 mg/dl, rango 0.4 a 19 mg/dl, dos pacientes (9.52%) presentaron elevación de BT por arriba

de 2.5 mg/dl, se considero secundaria a causas no relacionadas con SSJ o NET, por ejemplo infiltración del hígado por Linfoma de Hodgkin.

SCORTEN EN SINDROME DE STEVENS JOHNSON Y NECROLISIS EPIDERMICA TOXICA

El SCORTEN 0-1 fue más frecuente en Síndrome de Stevens Johnson y SCORTEN 4 para Necrolisis Epidérmica Toxica. Se reportaron los siguientes porcentajes generales: SCORTEN 0-1 (mortalidad 3.2%) 23%; SCORTEN 2 (mortalidad 12.1%) 19.04%; SCORTEN 3 (mortalidad 35.3%) 28.57%; SCORTEN 4 (mortalidad 58.3%) 19.04% y SCORTEN \geq 5 (mortalidad 90%) 9.52%. En NET se observa mayor número de defunciones asociadas a SCORTEN mayor, la única muerte ocurrida en el grupo de SJJ presento un SCORTEN de 2 puntos (Ver Tabla 5).

TABLA 5. SCORTEN EN SSJ Y NET

SCORTEN	SSJ n=10 (%)	DEFUNCION n=1 (%)	NET n= 11 (%)	DEFUNCION n=6 (%)	TOTAL SCORTEN n=21 (%)
0 – 1	4 (40%)	0 (0%)	1 (9.09%)	0 (0%)	5 (23 %)
2	3 (30%)	1 (100%)	1 (9.09%)	0 (0%)	4 (19.04%)
3	3 (30%)	0 (0%)	3 (27.27%)	1 (16.6%)	6 (28.57%)
4	0 (0%)	0 (0%)	4 (36.36%)	4 (66.6%)	4 (19.04%)
\geq 5	0 (0%)	0 (0%)	2 (18.18%)	1 (16.6%)	2 (9.52%)

TRATAMIENTO.

En todos los pacientes se suspendieron los fármacos sospechosos como causa del SSJ o NET. El principal tratamiento utilizado fue esteroide intravenoso, las dosis variaron desde 500mg de metilprednisolona por 3 días a 100mg de hidrocortisona cada 6 a 8hrs por un número mayor de días, se indicó esteroide intravenoso a diecisiete pacientes (80.95%); inmunoglobulina G humana intravenosa fue empleada a dosis de 1gr a 3gr dosis total distribuida en varios días, esta se aplicó a siete pacientes (33.33%), el único inmunosupresor utilizado fue la ciclosporina vía oral en tres pacientes (14.28%); en varias ocasiones a un mismo paciente se le indicó dos o más tipos de tratamiento. Los datos obtenidos con el tratamiento farmacológico específico se muestran en la Tabla 6.

TABLA 6. TRATAMIENTO UTILIZADO EN SSJ Y TEN

GRUPO	ESTEROIDE n=17 (%)	RESULTADO		IG n=7 (%)	RESULTADO		INMUNO- SUPRESOR n=3 (%)	RESULTADO	
		SOBREVIVIO	MURIO		SOBREVIVIO	MURIO		SOBREVIVIO	MURIO
SSJ	7 (41.1%)	7 (100%)	0 (0%)	2 (28.5%)	1 (50%)	1 (50%)	0	0	0
NET	10 (58.8%)	4 (40%)	6 (60%)	5 (71.4%)	3 (60%)	2 (40%)	3 (100%)	0 (0%)	3 (100%)

IG= INMUNOGLOBULINA

Se administró terapia antibiótica en general a diecisiete pacientes (80.95%); en síndrome de Stevens Johnson seis pacientes (60%) y once (100%) en Necrosis Epidérmica Tóxica; se utilizaron diferentes antibióticos en un mismo paciente: siete

pacientes (41.17%) con monoterapia antibiotica; cinco pacientes (29.41%) dos fármacos y cinco pacientes (29.45%) tres o mas antibióticos; ceftazidima fue el mas utilizado (47%), ver Tabla 7.

TABLA 7. ANTIBIOTICOTERAPIA EN SSJ Y NET

ANTIBIOTICOS	SSJ n=6 (%)	NET n=11 (%)	TOTAL n=17 (%)
CEFTAZIDIMA	1 (16.6%)	7 (63.6%)	8 (47%)
CEFOTAXIMA	2 (33.3)%	2 (18.1%)	4 (23.5%)
CIPROFLOXACINO	0 (0%)	3 (27.2%)	3 (17.6%)
LEVOFLOXACINA	1 (16.6%)	0 (0%)	1 (5.8%)
GATIFLOXACINO	0 (0%)	1 (9%)	1 (5.8%)
DICLOXACILINA	1 (16.6%)	0 (0%)	1 (5.8%)
TICARCILINA	1 (16.6%)	0 (0%)	1 (5.8%)
VANCOMICINA	0 (0%)	2 (18.1%)	2 (11.7%)
TEICOPLANINA	0 (0%)	1 (9%)	1 (5.8%)
CARBAPENEM	2 (33.3)%	2 (18.1%)	4 (23.5%)
CLINDAMICINA	1 (16.6%)	3 (27.2%)	4 (23.5%)

DIAS DE ESTANCIA HOSPITALARIA

El promedio de días hospitalizados fue de 14.95, seis pacientes (28.57%), requirieron manejo en unidad de cuidados intensivos, con un promedio de estancia en UCI de 8.6 días.

COMPLICACIONES EN SSJ Y NET

La principal complicación fueron las infecciones afectando a doce pacientes (57.1%), incluía impetiginizacion de lesiones dermicas, neumonía, septicemia, etc.;

de estas seis (28.5%) culminaron en sepsis y falla orgánica múltiple con el consiguiente fallecimiento del paciente; seguidas en número por el desequilibrio hidroelectrolítico en once pacientes (52.3%); insuficiencia renal crónica agudizada tres pacientes (14.2%); insuficiencia renal aguda un paciente (4.7%) y toxicidad hepática dos pacientes (9.5%), ver tabla 8.

TABLA 8. COMPLICACIONES EN SSJ Y NET

COMPLICACIONES	SSJ n=10 (%)	NET n=11 (%)	TOTAL n=21 (%)
TOXICIDAD HEPATICA	1 (10%)	1 (9%)	2 (9.5%)
INFECCIONES	3 (30%)	9 (81.8%)	12 (57.1%)
SEPSIS	1 (10%)	5 (45.5%)	6 (28.5%)
DESEQUILIBRIO HIDRO ELECTROLITICO	3 (30%)	8 (72.7%)	11 (52.3%)
INSUFICIENCIA RENAL AGUDA	0 (0%)	1 (9%)	1 (4.7%)
AGUDIZACION FALLA RENAL	0 (0%)	3 (27.27%)	3 (14.2%)

MORTALIDAD EN SSJ Y NET

Fallecieron siete pacientes en total (33.3%), ocurrió una sola defunción dentro de los pacientes con Síndrome de Stevens Johnson (10%), siete defunciones en los pacientes con Necrolisis Epidérmica Tóxica (54.54%). La sepsis fue la causa más común de muerte (75%); en dos pacientes (25%) se reportó arritmia cardíaca como causa de muerte, asociadas a DM descompensada, IRC agudizada y falla cardíaca. En la Tabla 9 se resumen las características más importantes de este trabajo.

TABLA 9. SINDROME DE STEVENS JOHNSON Y NECROLISIS EPIDERMICA TOXICA

	SSJ n=10 (%)	NET n= 11 (%)	TOTAL n=21 (%)
CARACTERISTICAS GENERALES			
NUMERO (%)	10 (47.61%)	11 (52.39%)	21 (100%)
EDAD (AÑOS PROM+ DE)	29.7+ 20.8	55 ± 24	42.7 ± 25.27
SEXO FEMENINO	8 (80%)	6 (55%)	14 (67%)
SEXO MASCULINO	2 (20%)	5 (45%)	7 (33%)
PROMEDIO SCA	13	54,54	34,76
AECCION DE MUCOSAS	9 (90%)	10(90.9%)	19 (90.4%)
FACTORES PARA SCORTEN			
EDAD > 40 AÑOS	4 (40%)	8 (72.72%)	12(57.14%)
SC AFECTADA >10%	7 (70%)	11(100%)	18 (85.71%)
MALIGNIDAD	2 (20%)	0 (0%)	2 (9.52%)
FRECUENCIA CARDIACA >120	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
GLUCOSA > 252MG/DL	2 (20%)	3 (27.27%)	5 (23.8%)
UREA > 60MG/DL	1 (10%)	8 (72.72%)	9 (42.85%)
HCO3 < 21MEQ/L	2 (28.57)	8 (72.72)	10(47.61%)
FARMACOS RELACIONADOS			
ANTIBIOTICOS	9 (90%)	10(90.9%)	19 (90.4%)
AINES	7 (70%)	7 (63.63%)	14 (67%)
ANTICONVULSIVANTES	4 (40%)	4 (36.36)	8 (38.09%)
OTROS	1 (10%)	2 (18.18)	3 (14.28%)
TRATAMIENTO			
INMUNOGLOBULINAS	2 (20%)	5 (45.45%)	7 (33.3%)
ESTEROIDES	7 (70%)	10 (90.9%)	17(80.95%)
INMUNOSUPRESORES	0 (0%)	3 (27.27%)	3 (14.28)
ANTIBIOTICOTERAPIA	6 (60%)	11(100%)	17 (80.95%)
RESULTADOS			
PROMEDIO DIAS HOSPITAL	14.4	15.45	14.95
PACIENTES TRATADOS EN UCI	2 (20%)	4(36.36%)	6 (28.57%)
PROMEDIO DIAS UCI	8	9	8.6
MUERTES	1 (10%)	6 (54.54%)	7 (33.3%)

SCA = SUPERFICIE CORPORAL AFECTADA

UCI = UNIDAD CUIDADOS INTENSIVOS

DISCUSION

El Síndrome de Stevens Johnson y la Necrolisis Epidérmica Toxica permanecen en el tiempo sin cambios clínicos significativos, continúan siendo padecimientos poco frecuentes, con una elevada mortalidad.

El objetivo principal de este trabajo fue describir la ocurrencia, causas, características clínicas, tratamiento, morbimortalidad, etc. de los pacientes con SSJ y NET.

Se identificaron 21 casos en un periodo de siete años, diez de ellos con SSJ (47.61%) y once de NET (53.39%), un promedio de edad menor en SSJ (27.7 años) comparado a la NET (55 años), con una mayor afección en genero femenino 80% SJJ y 55% NET, promedio de superficie corporal afectada 13% en SSJ, 54.4% en NET, afección a mucosas en el 90% coincidiendo con lo descrito por Letko, et all 2005, Palmieri, et all 2002.

Los fármacos se consideraron desencadenante en todos los pacientes, algunos pacientes presentaban un padecimiento previo que ameritaba utilizar antibióticos y/o analgésicos antiinflamatorios, siendo que el pródromo de estas enfermedades puede cursar con fiebre, odinofagia, malestar general; sin embargo en ninguno de los casos las lesiones dermicas aparecieron antes de la toma de fármacos;

los antibióticos con el predominio de penicilina y TMP-SMX, fueron los mas comunes, en segundo lugar los AINES incluyendo los de nueva generación como el piroxicam y cox 2; seguidos por los anticomociales principalmente carbamazepina y difenilhidantoina; no se encontró asociación a alopurinol en ningún caso, que es un fármaco comúnmente asociado a estos padecimientos; a excepción de esto ultimo, los resultados coinciden con lo reportando por diversos autores como Schopf et all, 1991; aunque en ocasiones en diferente orden.

En cuanto al tratamiento específico fue predominante el uso de esteroides, se observo una utilización mayor de inmunoglobulinas en últimas fechas y la discontinuación de tratamiento con inmunosupresores, en nuestro caso la proporción de muertes en los pacientes que se le administro esteroides fue mayor (60%), en comparación con los pacientes que se utilizo inmunoglobulinas y fallecieron (40%); la utilización de esteroide se ha vuelto controversial ya que varias series reportaron aumento en mortalidad asociado a incidencia mayor de infecciones graves, sin embargo se tiene que tener en cuenta que esto no es un ensayo clínico controlado además en dos pacientes que fallecieron se aplicaron ambos medicamentos; en este rubro también coincidimos con la literatura Letko, et all 2005, Prins et all 2003.

Ocurrió una defunción dentro de los pacientes con SSJ, este tenía un SCORTEN de 2 con 12.1% de mortalidad; en el grupo de NET ocurrieron seis defunciones los paciente tenían SCORTEN mayor de 3 con un 35.3% hasta 90% de mortalidad en el SCORTEN de 5 (un paciente), al ser un score predictor de mortalidad específico para necrosis epidérmica tóxica parece correlacionarse adecuadamente a lo obtenido en este estudio, coincidiendo con lo reportado por Bastuji-Garin et al, 2002 y Trent et al, 2004.

CONCLUSIONES

Este estudio trató de proporcionar una revisión lo más completa posible del perfil epidemiológico de estos padecimientos, que aunque poco frecuentes tiene un gran impacto en la morbimortalidad, concluyendo que las características encontradas, son similares a lo reportado en otros estudios y que esto puede ser la base de estudios futuros experimentales que comparen el manejo de inmunoglobulinas y esteroides, aplicando el score de severidad, introduciendo el tratamiento con plasmaferesis, nutrición parenteral para reemplazar la pérdida excesiva de proteínas por el estado de catabolia y promover la repitelización de las lesiones cutáneas; etcétera.

BIBLIOGRAFIA

1. Freedberg I, Eisen A, Wolff, K Austen K, Goldsmith L, Katz I. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 6th Edition, New York, NY, McGraw-Hill, 2003; 549-558.
2. Letko E, Papaliodis D, Papaliodis J, Yassine J, Razzaque A, Foster S. Stevens-Johnson síndrome and toxic epidermal necrolysis: review of the literatura; Ann Allergy Asthma Immunol. 2005; Apr; 94(4):419-36.
3. Kamaliah M, Zainal D, Monkhatar N, Nazmi N. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in northeastern Malasya. Int J Dermatol. 1998; Jul; 37(7):520-3.
4. Chave T, Mortimer N, Salden M, Hall and Hutchinson. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. Br J Dermatol. 2005; 153:241-53.
5. Barzin K, Sami L. Pathogenesis and recent therapeutic trends in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. Ann Allergy Asthma Immunol. 2006; Sep; 97(3):272-80.

6. Garcia I, Roujeau J, Cruces M. Necrosis epidermica toxica y síndrome de Stevens-Johnson: clasificación y actualidad terapéutica. *Actas Dermosifiliogr.* 2000; 91(12): 541-551

7. Bastuji-Garin S, Fourchad N, Bertochi M, Roujeau J, Revuz J, Wolkestein Pierre. SCORTEN: A Severity-of-Illness Score for toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000; 115:149-53.

8. Citron S, Devi K, Seidevi P, Asokan P. Toxic epidermal necrolysis – a retrospective study. *Int J Dermatol.* 1999; Dec; 36 (12):923-25.

9. Duci I, Shalom A, Rising W, Nagamoto K, Munster A. Outcome of patients with Toxic Epidermal Necrolysis Syndrome Revisited. *Plast Reconstr Surg;* 2002; Sep; 110 (3): 768-72.

10. Trent J, Kisner R, Romanelli P, Kerdel F. Analysis of Intravenous Immunoglobulin for the Treatment of Toxic Epidermal Necrolysis Using SCORTEN. *Arch Dermatol.* 2003; Jan; 139: 39-43

11. Prins C, Kerdel F, Padilla S, Hunziker T, Chimenti S, Viard I, Mauri D, Flynn K, Margolis D, Saurat J, French L. Treatment of Toxic Epidermal Necrolysis With High-Dose Intravenous Immunoglobulins. *Arch Dermatol* 2003; Jan; 139: 26-32.

12. Trent J, Kisner R, Romanelli P, Kerdel F. Use of SCORTEN to Accurately Predict Mortality in Patients with Toxic Epidermal Necrolysis in the United States. Arch Dermatol. 2004; July; 140: 890-892.

13. Schopf E, Stuhmer A, Rzany B, Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. An epidemiologic study from West Germany. Arch Dermatol 1991; 127: 839-42.

14. Palmieri T, Greenhalgh J, et al; A Multicenter review of Toxic Epidermal Necrolysis Treated in U.S. Burn Centers at the End of the Twentieth Century. J Burn Care Rehabil, 2002 March; 23: 87-96.

