

11212

20 2ej



SERVICIO DE DERMATOLOGIA Y MICOLOGIA

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL Instituto Mexicano del Seguro Social

[Handwritten signature]

NECROLISIS EPIDERMICA TOXICA. MODELO MATEMATICO DE LOS PARAMETROS CLINICOS Y PARACLINICOS

Vo.Bo. *[Handwritten signature]*

Servicio de Dermatología y Micología Médica Hosp. de Especialidades C. M. N.

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE: DERMATOLOGO PRESENTA EL

DR. NICOLAS YARAHUAN JIMENEZ

LIBRO CON TALLA DE CRAGE

JULIO DE 1989



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

I N D I C E

I - INTRODUCCION	Página
1.- Epidemiologia -----	5
2.- Etiologia y Patogenesis -----	6
a) Infecciones -----	7
b) Fármacos -----	7
c) Factor personal -----	13
3.- Enfermedades concomitantes -----	14
4.- Cuadro clinico -----	14
5.- Involucramiento de mucosas -----	17
6.- Estudios paraclínicos -----	18
7.- Hallazgos histopatológicos -----	19
8.- Tratamiento	
a) Local -----	21
b) General -----	22
c) Mucosas -----	24
9.- Manejo de las complicaciones -----	25
10.- Pronóstico -----	25
II - OBJETIVOS -----	26
III- MATERIAL Y METODO -----	27
IV - ESTADISTICA -----	28
V - RESULTADOS -----	29
VI - CONCLUSIONES -----	34
VII- BIBLIOGRAFIA -----	38
VIII-ANEXO No. 1 -----	43
IX - ANEXO No. 2 -----	44

I.- I N T R O D U C C I O N

La NECROLISIS EPIDERMICA TOXICA (N.E.T.), es una reacci3n cut3nea aguda y diseminada, potencialmente letal, que lleva a la necrosis epid3rmica con m3nimo a nulo infiltrado d3rmico y ausencia de dep3sitos inmunes, y que se caracteriza por eritema extenso y separaci3n de las hojas epid3rmicas necr3ticas simulando una piel escaldada. (8,14,17,24,25,48)

1.- E P I D E M I O L O G I A

Las series publicadas hasta el momento, refieren que el s3ndrome puede presentarse desde las dos semanas de vida extrauterina, hasta los 90 a3os (X= 48.7 a3os para los varones y 44.2 a3os para las mujeres) aunque existan casos reportados "intrapartum". (2,26,27,37)

Ocurre en ambos sexos por igual (2,37) aunque hay autores que confieren una mayor frecuencia al sexo femenino. (26)

La mortalidad en conjunto oscila entre el 16% y 80%, y puede ser explicada en parte por la excesiva denudaci3n de la piel y las complicaciones asociadas al s3ndrome entre las que se encuentran las infecciones, el sangrado gastrointestinal, el embolismo pulmonar (37) y la coagulaci3n intravascular diseminada (27) aunque en algunos casos no se

ha logrado identificar dicha causa de muerte. (37)

En una serie grande de pacientes con NET,cerca de la mitad de todas las muertes ocurrió antes del cuarto día. (37)

Como datos de morbilidad se encuentran la pérdida de piezas ungueales de pies y manos,y las sinequias de diversas membranas mucosas principalmente conjuntivas. (13)

El periodo de estancia hospitalaria según la literatura,oscila entre 18 +/- 7.9 días (13) a 19.6 +/- 20 días (37) de los cuales 14 +/- 8.7 días se llevan a cabo en una unidad de cuidados intensivos.

El porcentaje de superficie corporal afectada,ha sido reportado en 38.9% +/- 29.6%,no encontrando diferencias significativas entre ambos sexos. (37)

2.- ETIOLOGIA Y PATOGENESIS

La etiología del síndrome de Brocq-Lyell ha sido discutida de manera muy extensa.

Braun-Falco (6) mencionó que entre los factores causales mas importantes se encontraban:

a) Las infecciones

b) Los fármacos

c) Un factor personal

aunque otros autores estiman que muchos casos son idiopáticos. Al respecto de lo anterior:

A) Los estudios hechos hasta el momento, indican que han ocurrido casos de NET asociados con infecciones causadas por virus tales como parotiditis, varicela, herpes simple y herpes zona. (23)

Por vacunación contra poliomielitis, tétanos, difteria, viruela y BCG (48) y se han documentado casos asociados a infecciones por bacterias como E. coli, o sèpsis por Pseudomonas. (45)

Si bien cualquiera de esos factores de provocación pueden estar asociados con la inducción de un desbalance inmunològico, ninguno puede ser confirmado como agente causal. (28)

Por otra parte, es necesario señalar, que es común encontrar antecedentes infecciosos francos en un elevado porcentaje (20% al 70%) de los casos publicados. (8,11,13,26)

B) Se ha encontrado que las reacciones adversas a medicamentos son las principales causas del síndrome de Brocq-Lysil. Diferentes fármacos son responsables, pero los mas frecuentes pertenecen a los siguientes grupos:

1.- SULFONAMIDAS principalmente la combinación de trimetoprim + sulfametoxazol.

2.- ANTICONVULSIVANTES entre los que se encuentran

los barbitúricos, la carbamacepina y la difenilhidantoína.

3.- ANTI-INFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS

especialmente los derivados del oxicam y la fenilbutazona. La indometacina, ketoprofen y ácido tiaprofénico son bajos inductores de NET.

4.- MISCELANEOS entre los que se encuentran otros antibióticos y analgésicos como la penicilina, acetaminofen, dipirona, y otros de uso diverso como alopurinol, cloroprometina, ametofterina, etc. (1,5,10,13,14)

Para determinar si un fármaco es o no el responsable de la reacción adversa, el sistema de vigilancia de medicamentos en Francia (31) ha propuesto los siguientes criterios:

El intervalo de tiempo desde la administración del fármaco al inicio de la erupción bulosa es

ALTAMENTE SUGESTIVO DE REACCION ADVERSA A MEDICAMENTOS

- 1) si ésta inicia de 7 a 21 días después de la primera administración del fármaco.
- 2) si la erupción inicia dentro de las 48 horas de su administración, si dicho fármaco ha causado una reacción similar en el mismo paciente.

INCOMPATIBLE CON UNA REACCION ADVERSA A MEDICAMENTOS

- 1) si el fármaco ha sido administrado después del inicio de signos cutáneos o en membranas mucosas.
- 2) si la erupción inicia dentro de las 24 horas de la primera administración.

- 3) si la erupción inicia después de 21 días de que fué suspendido el medicamento. (a excepción de si éste tiene una farmacocinética prolongada o hay evidencia de que aún continúa en el cuerpo.

COMPATIBLE CON UNA REACCION ADVERSA A MEDICAMENTOS

En todos los demás casos.

Existen otros tipos de criterios:

SUSPENSION DEL MEDICAMENTO

- 1) si hay mejoría después de la suspensión del medicamento, la evidencia es SUGESTIVA de que el fármaco es responsable.
- 2) si hay mejoría a pesar de que continúa la administración fármaco, ésta es causa IMPROBABLE de la reacción.

RE-EXPOSICION AL MEDICAMENTO

- 1) si hay re-exposición al fármaco y la reacción vuelve a aparecer, es una evidencia ALTAMENTE INCRIMINATORIA.

En opinión de Lyell, la mejor evidencia de que los medicamentos causan NET es la experiencia clínica acumulada de que ciertos fármacos aparecen como sospechosos, hasta que tal sospecha llega a ser probabilidad y la probabilidad alcanza la certeza. (25)

Han sido postulados diversos mecanismos patogénicos en la NET asociada a medicamentos, y aunque hasta el momento no existe certeza de una reacción en particular, hay algunas teorías sobre el proceso:

* Hay autores que apoyan la posibilidad de que existan mecanismos de daño inmunológico. Los diversos estudios se comentan en base a los cuatro tipos de daño inmune.

* TIPO I: HIPERSENSIBILIDAD INMEDIATA

Aunque fué postulado un proceso alérgico a un fármaco específico, no hay datos que sostengan dicho mecanismo, ya que la re-exposición al fármaco incriminado no provoca la reaparición de la NET en 9 de 10 casos. (28)

* TIPO II: CITOTOXICIDAD

Vermeer y Class en 2 pacientes con NET pudieron demostrar anticuerpos dependientes del fármaco dirigidos contra monocitos. Dichos anticuerpos reaccionaron también contra las células epiteliales de esos pacientes. (80)

Mereot y Saurat en otro estudio, postulan que el proceso puede presentarse por citotoxicidad de queratinocitos mediada por anticuerpos, aunque entrevén la posibilidad de que dicha citotoxicidad sea mediada por sustancias linfocitarias. (28)

* TIPO III: POR COMPLEJOS INMUNES

También en base a los estudios histopatológicos, es posible eliminar la posibilidad de que el proceso sea secundario al depósito de complejos inmunes circulantes como ocurre en el fenómeno de Arthus, donde estaría presente dano

vascular. (28)

* TIPO IV: MEDIADO POR CELULAS

Este tipo de reacción pueda presentarse de dos maneras:

- 1) Las células T sensibilizadas, activadas por antígenos, se unen a las células blanco de manera directa, produciendo la lisis celular y/o la liberación de linfocinas.
- 2) Existe una citotoxicidad anticuerpo dependiente, mediada por células. El anticuerpo, principalmente una IgG se une a la porción antigénica de la célula blanco. Un linfocito o un macrófago se une a dicha IgG a través de la porción Fc desencadenando la muerte por citolisis de la célula blanco.

Los estudios de Hansen y Col. y de Marot y Col. han tratado de establecer la existencia de daño inmune mediado por células. En ellos se encuentran datos que muestran un imbalance de células T circulantes en NET, por deplección del subgrupo ayudador/inductor con cantidades normales del subgrupo citotóxico/supresor, sugiriendo que la posible causa de ello sea una redistribución de esas células a los sitios cutáneos.

Se hipotetiza que células con actividad NK o K reaccionan contra queratinocitos transformados por algún factor inductor de NET, y que el daño epidérmico es en parte

mediado por linfocinas. (15,29)

Goans y col. han podido observar de manera ocasional, una necrosis con células satélites (unión de un linfocito a un queratinocito necrótico) sugiriendo que un mecanismo de citotoxicidad directa o bien un mecanismo indirecto con producción de linfocina epidermotóxica, son los responsables de la necrosis de células basales así como de las alteraciones hemáticas en NET. (?)

Roujeau y col. hipotetizan que el proceso patogénico en ésta entidad ocurre mediante la liberación de enzimas lisosomales por los macrófagos, aunque no estipulan si es por la activación y reclutamiento por linfocitos T sensibilizados específicamente contra células blanco, o bien como células efectoras en la citotoxicidad anticuerpo-dependiente. (38,39)

Como datos agregados, existen estudios en los cuales se han determinado pruebas de intradermoreacción, del parche y de transformación linfocitaria en pacientes que han presentado NET, tratando de sustentar este tipo de reacción de hipersensibilidad (25,48) aunque debe tomarse en cuenta que la ruta de exposición a la sustancia antigénica es diferente, por lo que los resultados no son lo suficientemente válidos para probar dicha reacción inmunológica. Otros en base a la similitud clínica de la NET con la enfermedad injerto vs huésped y por la aparición del síndrome SICCA como secuela en los pacientes que han presentado NET, con referencia particular a los anticuerpos anti-epidermis

dependientes del fármaco y a subgrupos linfocitarios alterados encontrados en sangre periférica e infiltrado inflamatorio. (8)

C) Con respecto a un posible factor personal, Roujeau y col, llevaron a cabo un estudio en 44 pacientes con NET que comprueba que existe una susceptibilidad individual para dicho proceso, al investigar los antígenos de histocompatibilidad HLA-A y HLA-B. Al comparar los resultados obtenidos en 66 voluntarios sanos como controles, se observó un incremento de HLA-B12 y en menor cantidad HLA-DR4 en los pacientes con NET sugiriendo que dicha susceptibilidad puede estar relacionada a diferentes antígenos HLA para diferentes tipos de medicamentos. La patogénesis de éste proceso se explicaría mediante:

- a) Un metabolismo anormal del fármaco (Vgr. detoxificación) el cual es poco probable ya que otros estudios no han podido encontrar procesos anormales.
- b) Una interacción bioquímica entre la droga y los productos moleculares de los genes del complejo de histocompatibilidad mayor sobre células epidérmicas.
- c) o bien, un involucramiento del complejo de histocompatibilidad mayor en el control de la respuesta inmune al fármaco considerado como hapteno. (41)

Hasta el momento, continúan los esfuerzos por

dilucidar el mecanismo patogénico que explique la patogenia de la NET, sospechándose que no es un mecanismo único el productor, sino tal vez la unión de varios de los ya anunciados.

3.- ENFERMEDADES CONCOMITANTES

Ya fué mencionado que existen antecedentes de infección previa en algunos de los pacientes que presentan una NET, pero hay otras nosologías y condiciones que han sido encontradas en dichos pacientes como lo son:

La diabetes mellitus (11), crisis convulsivas (5, 11, 13) artritis reumatoide (5, 11), lupus eritematoso sistémico (5, 11) colitis granulomatosa (11), SIDA + pneumocititis (11), cirugías por toracotomía o craniotomía (5, 11), cistitis agudas (13) amigdalitis (5), hipertensión arterial (5) infarto al miocardio y asma (5)

4.- CUADRO CLINICO

Las fases clinicas del proceso pueden ser divididas según Macotela-Ruiz (27) en:

- 1.- SINTOMAS PRODRÓMICOS: varían de paciente a paciente, aunque la mayor parte de los autores refieren que ocurren de 7 a 14 días antes de que los cambios epidérmicos se presenten (2,3) y consisten de fiebre, mal estado general, sensación de dolor y congestión de mucosas (conjuntivas, boca, gar-

- ganta y genitales) cefalea, náusea y disfagia. (2,3,5,27,30)
- 2.-FASE DE HIPERSENSIBILIDAD CUTANEA: con dolor marcado al manipular la piel (sensación de "espigas" en el tegumento) (3,5,27)
- 3.-FASE DE ERITEMA GENERALIZADO CON ENANTEMA: Este aparece en algunos pacientes, inicialmente en axilas, ingles, cuello y posteriormente se hace universal. (3,26)
- 4.-FASE DE NECROSIS EXPLOSIVA DE LA EPIDERMIS: dentro de las 12 horas que siguen a la fase eritematosa. Puede haber fiebre alta con taquicardia, malestar general y postración. Según Balzer existe en esta fase un tinte pseudopurpúrico por depósito de melanina en la capa basal, por lo que los pacientes adquieren cierto tono cobrizo. (2,26,27)
- 5.-FASE DE DESPEGAMIENTO DE LA EPIDERMIS: con formación de grandes flictenas usualmente dentro de las 12 horas siguientes a la necrosis. Las mucosas están afectadas y hay despulimiento conjuntival. Existe signo de Nikolsky positivo. (2,3,26,27,30,37)
- 6.-FASE DE DESPRENDIMIENTO DE LA EPIDERMIS NECROTICA: dejando grandes zonas desnudas con una dermis roja, rezumante e intensamente sensible. (2,3,27,30)
- 7.-FASE DE REPARACION: con restitución "ad integrum" de la

epidermis dañada en aproximadamente 10 días. En ausencia de infección, la curación es mas rápida. El paciente se encuentra asintomático, se siente bien y su piel está como antes. (2,3,27,37) Hay pérdida de apéndices cutáneos (5) aunque Minkowitz niega que tal proceso ocurra de manera constante. (30)

Los pacientes que han presentado infecciones severas pueden llegar a tener cicatrizaciones anómalas.(2)

En los lugares donde no hay presión ni maceración aparece una epidermis nueva en pocos días. A su vez, en sitios donde si existe (axilas, muslos) o en áreas de presión (espaldo, gluteos) la curación es mas lenta. (37)

Según Revuz y col. casi todas las áreas cutáneas curan en aproximadamente 2 semanas, persistiendo las lesiones de las membranas mucosas por un tiempo mayor. (37)

Macotela-Ruiz piensa que dicho proceso es mas prolongado. (27)

Bailey y col. refieren que la muerte ocurre en la mayoría de los casos dentro de los primeros 5 a 8 días (2) aunque Macotela-Ruiz expresa que esto se puede presentar por las complicaciones inherentes al síndrome (Vgr. C.I.D.) del octavo al décimocuarto día del inicio del proceso. (27)

El tiempo medio desde el inicio de la erupción cutánea hasta el ingreso a un centro hospitalario fué de 7

+/- 4.7 días con una variación de 2 a 17 días. (13)

En algunos pacientes se presentaron cambios pigmentarios secundarios (hiper o hipopigmentación) los cuales mejoraron lentamente en el transcurso de los años. (37)

En el simposium de Crstáil (10) se expuso la necesidad de contar con un índice para valorar la severidad de acuerdo a la superficie corporal afectada por necrosis epidérmica y al número de mucosas dañadas, clasificandose en:

- * GRADO 1 = Cuando la necrosis epidérmica es < 20% de la superficie corporal afectada y < de 2 membranas mucosas afectadas.
- * GRADO 2 = Cuando la necrosis epidérmica es < de 20% de superficie corporal afectada y > de 2 membranas mucosas afectadas.
- * GRADO 3 = Cuando la necrosis epidérmica > de 20% de la superficie corporal afectada.

S.-I N V O L U C R A M I E N T O D E M U C O S A S

Roujeau y col.(40) en un estudio muestran que el 40% de pacientes que se recuperaban de una NET desarrollaban síndrome SICCA, principalmente:

- 1) SINTOMAS OCULARES: fotofobia, sensación de cuerpo extraño, disminución del flujo lagrimal, lesiones puntiformes en córnea, neovascularización con proliferación epitelial de la córnea y ceguera.

2.-BINTOMAS ORALES: con sequedad de boca y flujo salival disminuido.

3.-AMBOS

Revuz y col. (37) en otro estudio, mostraron resultados similares ya que de 87 pacientes con NET, 68 pacientes presentaron involucramiento ocular, 81 pacientes involucramiento oral y 55 pacientes involucramiento genital. Mas del 50% de pacientes presentaron lesiones en los 3 sitios y 13 pacientes tuvieron Sx. SICCA.

La tendencia a la formación de sinequias fué grande. (5) Hay autores que sugieren que la patogénesis de las lesiones de las membranas mucosas asociadas a NET, puede ser la misma de las lesiones cutáneas. (42)

6.- ESTUDIOS PARACLINICOS

San variados los cambios hematológicos que acompañan a la NET. (27)

- * Hay anemia, la cual es normocítica e hipocrómica
- * Hay aumento del hematocrito
- * Hay disminución del hierro sérico y su captación
- * Existe leucocitosis con neutrofilia o bien neutropenia (?), linfocitosis o linfopenia (?), monocitosis o monocitopenia (50), y eosinofilia. Hay autores que refieren la existencia de leucopenia, dándole a la misma un valor

pronóstico. (11,51)

- * La VSG está elevada. (26,27)
- * Hay disminución de proteínas principalmente de la albúmina, con aumento de globulinas alfa 1 y 2 (2), aumento de alfa 1 antitripsina, ceruloplasmina, e IgG con disminución de transferrina. (16)
- * Trombocitopenia. (7)
- * Hay estudios que muestran ligera elevación de las enzimas hepáticas. (11)
- * No se aislan bacterias ni virus específicos de las lesiones cutáneas, encontrándose los hemocultivos negativos. (26)

7.- HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

Macotela-Ruiz y Col. (26) consideran que existen tres hechos fundamentales:

- 1.-necrosis "in toto" de la epidermis.
- 2.-formación de grandes ampollas intra o subepidérmicas.
- 3.-leve a nula reacción dérmica.

En los estados iniciales se encuentra degeneración de las células basales y espongirosis, esto lleva a la formación de bulas con separación intraspidérmica y dermoepidérmica. Hay disminución o ausencia de tinción nuclear junto con nulos granulos de queratohialina, resultando en una epidermis pálida. El estrato córneo basófilo es

paraqueratótico. (23)

La necrosis es eosinofílica, variando desde coagulación hasta necrosis colicuetiva. (21)

Las alteraciones se pueden observar inclusive en los folículos pilosos y en las paredes de las glándulas sebáceas, sin poderse demostrar en las glándulas y conductos sudoríparos. (28)

Lo anterior se puede esquematizar en cinco fases del proceso: (27)

- * Primera fase: EDEMA DISCRETO DE DERMIS con ligera ingurgitación vascular.
- * Segunda fase: NECROSIS EPIDERMICA.
- * Tercera fase: DESPEGAMIENTO EPIDERMICO
- * Cuarta fase: DENUDACION DERMICA con infiltrados perivasculares linfohistiocitarios y reacción fibroblástica variable.
- * Quinta fase: REGENERACION EPIDERMICA: a partir de nidos celulares restantes en los anexos y de ciertas células basales.

Dichos hallazgos no son característicos de alteraciones resultantes de complejos inmunes circulantes, reacciones de hipersensibilidad retardada ni reacciones de hipersensibilidad inmediata. (29)

Los estudios con inmunofluorescencia han mostrado depósito de IgG, IgA, IgM y complemento en los espacios intercelulares de la capa de células basales.

En un caso con NET se determinaron anticuerpos circulantes dirigidos contra el citoplasma de las células basales, los cuales no han sido encontrados en series mas numerosas. (2,8,47)

Los hallazgos de microscopia electronica en NET, han encontrado separación a nivel de la unión dermoepidermica, con desmosomas y membrana basal intactos morfológicamente. (47)

B.- TRATAMIENTO

Puede separarse en:

- a) LOCAL
- b) GENERAL
- c) MUCOSAS

a) Se sugiere la aplicación de apósitos con solución acuosa de PERMANGANATO DE POTASIO al 1:10,000.

Debe de haber asco de las mucosas con suero fisiológico estéril, especialmente las oculares, aplicando a éstas colirios con esteroides o cloramfenicol. La membrana alantoidea es útil para evitar sinequias. (27)

Hay autores que promueven el mantenimiento de la piel afectada en su lugar como cubierta biológica para evitar que la denudación promueva la proliferación bacteriana. (22)

Esto sin embargo, no es recomendado por otros

autores quienes consideran que la piel necrótica es un foco de infección que debe ser retirado, con aplicación posterior de injertos epidérmicos de piel de cadáver o porcina los cuales disminuyen el dolor, tienen propiedades antibacterianas controlan el calor y la pérdida hídrica y promueven la epitelización. (11,13,36)

En la fase de reparación, se pueden emplear cremas o ungüentos inertes. (27)

b) Ya que las causas principales de muerte en NET son sépsis e hipovolemia, el control de la infección y el balance hídrico son de vital importancia. (27,36)

La pérdida de líquidos deberá ser estimada de acuerdo al grado de necrosis epidérmica, la severidad y la duración de las lesiones de las membranas mucosas antes de la admisión al hospital (36). No es necesaria la administración masiva de líquidos ya que no son pacientes quemados. (13) Dicha administración pueda ser llevada a cabo por vía oral o nasogástrica y en casos de sépsis por vía IV. (25)

Se debe suspender el uso de glucocorticoides si previamente le fueron administrados. (13,25) El uso de los mismos se basa en el concepto de que esas alteraciones son reacciones de hipersensibilidad tipo retardado, sostenidas por reportes anecdóticos de su uso en pacientes que han "mejorado" con su uso. (14,42)

Debe tomarse en cuenta que la susceptibilidad a las infecciones aumentan, enmascaran los signos de sépsis,

aumentan la frecuencia de sangrado gastrointestinal y retrasa la curación de heridas. (11,22,36)

Se sugiere el empleo de la cama de Striker, con movilización y cambios de posición frecuentes, ambiente húmedo (27) drenaje postural e inhaloterapia (25) y aso de orificios naturales.

Deben de ser revisados por Oftalmólogo para valoración de sinequias y el tratamiento de las mismas en caso de que hayan ocurrido. (25)

La antibioticoterapia solo está indicada en casos de infección específica (13) aunque existen autores que preconizan su uso como piedra angular del tratamiento debido a que por arriba del 50% de las muertes son debidas a sépsis. (36) Así mismo, sugieren que en caso de que exista un riesgo de sépsis aumentado deberán ser administrados de manera profiláctica. (36) Otros autores no están de acuerdo con dicho razonamiento. (22)

Los catéteres y líneas deberán ser mantenidas al mínimo para limitar la posibilidad de infección. (22)

El dolor deberá ser manejado con analgésicos comunes aunque en ocasiones es necesario el uso de algún narcótico o algún coctel lítico para su control.

En caso de aparición del síndrome de coagulación intravascular diseminada, deberá ser tratado a base de

heparina a dosis de 100 u/ kg de peso cada 4 a 6 horas dependiendo de la evolución. (27) En la actualidad este tipo de tratamiento se recomienda y lleva a cabo de manera profiláctica. (27,36)

Deberá hacerse monitorización diaria de plaquetas, tiempos de coagulación, fibrinógeno, fibrina y lisis de euglobulinas, para detectar las diversas fases del síndrome que llega a presentarse en estos pacientes. (27)

En vista de que hay autores que no descartan la posibilidad de involucramiento inmunológico y/o toxinas circulantes en sangre o bien medicamentos tóxicos o sus metabolitos, han preconizado el uso de la plasmaféresis. (17)

Desgraciadamente la interpretación de resultados no controlados es difícil en NET, además que el procedimiento no está exento de complicaciones. (36)

Otros han intentado el uso de ciclosporina A y de suero anti-linfocítico con pobres resultados. (14)

c) A nivel de mucosas, el tratamiento es a base de medidas locales con nistatina (infestación por cándida) haciendo énfasis en el cuidado meticuloso de las lesiones oculares.

Los detritus orales deberán ser removidos y se sugiere el uso de sustancias tipo glicerina para para el cuidado de los labios. (13,26,36)

9.- MANEJO DE LAS COMPLICACIONES

Las secuelas de la NET son múltiples, algunas de corrigen espontáneamente como la pérdida de anexos como las uñas, pero no sucede lo mismo con las lesiones derivadas del ataque de las mucosas oculares, con cicatrización severa, constricciones, etc., las cuales deberán ser corregidas posteriormente. (8,13,27)

10.- PRONOSTICO

Como ya fué mencionado, la evolución de la NET varía de acuerdo con la severidad del proceso y la presencia de complicaciones, cuantía de la superficie cutánea afectada, la edad de los pacientes y de la oportuna indicación de las medidas terapéuticas y cuidados de enfermería descritos. (27)

II - O B J E T I V O S

- 1.- Conocer la incidencia y la prevalencia de la necrosis epidérmica tóxica en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional del I.M.S.S., en el período comprendido entre 1986 y 1988.

- 2.- Identificar que factores son considerados de riesgo en los pacientes que han presentado N.E.T.

- 3.- Establecer la evolución clínica y paraclínica de los pacientes que presentan N.E.T. mediante un modelo matemático de los parámetros principales.

III - MATERIAL Y METODO)

Se investigò en el departamento de bioestadística y codificación del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional del I.M.S.S., el nombre y la cédula de aquellos pacientes que habían presentado un cuadro de NET y que fueron atendidos en este hospital en el periodo comprendido entre 1986 y 1988.

Se elaboró una hoja especial (anexo no. 1a) para la captación de los siguientes parámetros:

A) Clinicos

- * Ficha de identificación (nombre, afiliación, edad, sexo y ocupación)
- * La fecha de ingreso y del egreso
- * Porcentaje de superficie corporal afectada
- * Número y tipo de medicamentos involucrados
- * Días de hospitalización
- * Tiempo transcurrido entre la ingestión del medicamento y la aparición del cuadro clínico
- * El tipo de pródromos que presentó
- * Morfología y topografía de las lesiones
- * Evolución clínica de las lesiones
- * Cuántas y cuáles mucosas fueron atacadas
- * Medicamentos administrados durante su hospitalización
- * Diagnósticos previos a su ingreso

B) PARACLINICOS (anexo 1b)

- * Biometria hemática completa con diferencial
- * Química sanguínea
- * Plaquetas y tiempos de coagulación
- * Electrolitos sericos
- * Examen general de orina
- * Pruebas de función hepática

Los datos de cada paciente fueron agrupados entre si y con los de cada uno de los pacientes, tomando en consideración el octavo día de inicio del proceso, para su tratamiento estadístico.

IV - ESTADISTICA

Los datos fueron analizados mediante las pruebas de estadística descriptiva tipo: media, desviación estándar y rango y de estadística inferencial como lo son la T de Student para muestras no pareadas y la r de Pearson, obteniéndose como límite mínimo de confianza una p menor de 0.05. Las gráficas fueron hechas con el programa GALLERY en una computadora H/P Vectra ES/12 y una impresora IBM proprinter XL.

V - R E S U L T A D O S

Se encontró que de 1986 a 1988 hubo 11 pacientes con diagnóstico de necrolisis epidérmica tóxica atendidos en el Servicio de Dermatología y Micología médica del Hospital de Especialidades del C.M.N., correspondiendo a 7 mujeres (63%) y 4 varones (36%) con una relación de 3:1.

Debido a que no todos los pacientes tenían anotados en su expediente los parámetros investigados, solo fue posible la valoración en 9 de ellos, 5 mujeres y 4 varones.

La edad promedio fue de 39 años para los hombres y 42.4 años para las mujeres.

La incidencia de la necrolisis epidérmica tóxica en los diversos años fue de 36% en 1986, de 37% en 1987 y de 45% en 1988. La prevalencia fue en conjunto de 2.2 casos por año.

De los 11 pacientes iniciales, solo una mujer falleció en este lapso, por lo que la mortalidad en esta serie es de 0.9%. El motivo de la muerte fue por fallo orgánico múltiple en paciente diabética e hipertensa, con datos de sepsis.

Los diagnósticos previos al ingreso de los pacientes y por los cuales fueron referidos al Hospital de Especialidades son: Síndrome de Stevens-Johnson (1), púrpura vascular (1), Lupus eritematoso diseminado (1), eritema polimorfo (3) y síndrome de Brocq-Lyell (3).

En la totalidad de los casos, fue considerada como causa del síndrome una reacción adversa a medicamentos ALTAMENTE SUGESTIVA encontrando como responsables a los siguientes fármacos:

- * Antibióticos: principalmente sulfonamidas, y de estas el co-trimoxazol y a la azulfidina. Otros incluyeron a las tetraciclinas, a la ampicilina a la lincomicina y a la penicilina G sodica cristalina.
- * Anticonvulsivantes tipo difenilhidantoína y carbamacepina
- * Anti-inflamatorios no esteroideos tipo fanilbutazona
- * Analgésicos tipo ácido acetilsalicílico, acetaminofen y dipirona
- * Diuréticos como hidroclorotiacida y amilorida
- * Misceláneos como benzodiazepinas, metronidazol, dióxido de hidrógeno, hidroxiquinoleína y amitriptilina

Los pródromos consistieron de prurito en el 71.4% de los casos, fiebre en el 42.8%, odinofagia en el 42.8%, malestar general en el 42.8%, vómito en el 14.3% y enrojecimiento conjuntival en el 14.3%.

El promedio de días que pasan entre los pródromos y la fase de despegamiento fueron de 4 +/- 2.39 días; y entre esta y la fase de reparación 12.3 +/- 3.57 días.

El involucramiento de la mucosa oral ocurrió en el 100% de los casos, de la mucosa conjuntival en el 66.6% y de la mucosa genital en el 58.5%.

El tiempo de hospitalización promedio fue de 17.4 días.

El promedio de superficie corporal afectada fue de 38.8% .

Al llevar a cabo una correlación de variables entre el promedio de superficie corporal afectada y los días de hospitalización, se encontró que esta era fuertemente positiva ($r=0.6263$ $p<0.05$), determinándose un aumento de un día, por cada 0.32% de afectación corporal.

Los medicamentos administrados durante su estancia hospitalaria fueron del tipo de anticoagulantes (heparina en el 100% de los casos y dipiridamol en el 66%), antibióticos (gentamicina en el 33.3% de los pacientes; eritromicina, amikacina, cloramfenicol y penicilina G sódica cristalina en el 11.1% de los casos cada uno; y dicloxacilina en el 22.2%); y Nistatina en el 58.5%. Entre los medicamentos tópicos aplicados se encuentran el permanganato de potasio en el 44.4%; la tintura de Milión en el 77.7%; y los colutorios con agua bicarbonatada en el 11.1%.

Con respecto a los estudios paraclínicos se

observó:

- a) Una disminución en la cantidad de la hemoglobina de los pacientes conforme fue aumentando el tiempo de evolución del padecimiento. ($r = -0.498$ con una $p < 0.05$) llegándose a determinar una disminución de 0.11 g. por cada día. (gráfica No. 1, anexo No. 2) El promedio fue de 13.2 g para varones y 12.1 g para mujeres.

- b) Una disminución en el hematocrito de 0.55% por día ($r = -0.55$ con una $p < 0.05$). El promedio fue de 40.6 para varones y 37.2 para mujeres. (gráfica No. 2, anexo No. 2)

- c) Hubo una disminución en la cantidad de leucocitos en los pacientes, pero esta no fue estadísticamente significativa. ($r = -0.352$ con $p > 0.05$). El promedio fue de 8247 leucos +/- 4162. (gráfica No. 3, anexo No. 2)

- d) Una disminución importante en las cifras de granulocitos de 267 por día ($r = -0.705$ con $p < 0.05$). El promedio fue de 4853 +/- 2754. (gráfica No. 4, anexo No. 2)

- e) Una disminución en la cantidad de neutrófilos en bandas de 18.2 por día ($r = -0.905$ con $p < 0.05$). El promedio fue de 347 +/- 225. (gráfica No. 5, anexo No. 2)

- f) Un aumento en la cantidad de linfocitos en 195 por día ($r = 0.7346$ con $p < 0.05$). El promedio fue de 1619 +/- 964.

(gráfica No. 6, anexo No.2)

g) Un aumento (a partir de valores en límites bajos) de monocitos, el cual no fué estadísticamente significativo ($r = 0.356$ con $p > 0.05$). El promedio fué de 307 ± 236 .
(gráfica No. 7, anexo No. 2)

h) Un aumento bastante significativo de plaquetas conforme el tiempo de evolución, de aprox. 5000 por día ($r = 0.6911$ con $p < 0.01$). El promedio fué de 246000 ± 106000 .
(gráfica No. 8, anexo No.2)

i) Disminución en los valores de glucosa de 3.4 g. por día ($r = -0.518$ con $p < 0.05$). El promedio fué de $131 \text{ g} \pm 40$
(gráfica No. 9, anexo No. 2)

j) Una disminución en la cantidad de albumina, la cual no fué estadísticamente significativa. ($r = -0.09$ con $p > 0.05$).
El promedio fué de 3.4 ± 0.9 .
(gráfica No. 10, anexo No. 2)

k) Un aumento en la cantidad de globulinas de aprox 0.12 por día ($r = 0.5798$ con $p < 0.05$). El promedio fué de 3.0 ± 1.2
(gráfica No. 11, anexo No. 2)

VI - C O N C L U S I O N E S

Hubo una tendencia ligera a presentar el síndrome por parte del sexo femenino, con una relación de 3:1. Ello está más en relación con las series publicadas por Macotela y colaboradores en el Hospital General del C.M.N. (26)

La edad de presentación fue menor en los varones que en las mujeres, aunque ambos se mantuvieron dentro del promedio establecido en la literatura. (2,26,27,37)

La incidencia de casos de necrosis epidérmica tóxica en el Servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades del C.M.N. ha ido en aumento a partir de 1986 a la fecha.

La mortalidad en esta serie fue del 0.0%, lo cual está muy por debajo de lo consignado en otras series hasta el momento. (1,9,11,13,14,33,35,37,43) Ello se debe por un parte al uso profiláctico de la heparina, y por otra a la suspensión de todo tipo de glucocorticoides dentro del esquema de tratamiento instituido. (27)

El período de estancia hospitalaria también disminuyó con respecto a las series publicadas, ya que el promedio reportado es de 18 +/- 7.9 días, mientras que los pacientes de nuestra serie tuvieron como promedio 17.4 días.

Se pudo determinar desde el punto de vista matemático que existe una relación muy estrecha entre el grado de afectación cutánea y el tiempo de hospitalización. En nuestros pacientes esta afectación fue del 35% aproximadamente.

Con respecto a la etiología del proceso, en todos

los casos se encontró que existía antecedente de ingesta de algún(os) medicamento (s), observándose que estos no variaron con respecto a lo ya publicado previamente (1,5,10,13,14) como sulfonamidas, anticonvulsivantes y anti-inflamatorios no esteroideos principalmente.

Los pacientes presentaron todas las fases del síndrome. Los síntomas prodrómicos principales fueron el prurito, la fiebre, la odinofagia, el mal estado general, vòmito, y enrojecimiento conjuntival.

Las fases de hipersensibilidad cutánea, de eritema generalizado y de necrosis epidérmica al parecer son más fugaces que el resto de las fases, ya que estas no son consignadas de manera continua y secuencial en todos los casos.

La fase de despegamiento de la epidermis como promedio, ocurre 4 ± 2.39 días después de los síntomas prodrómicos. La fase de desprendimiento epidérmico es la más sobresaliente por las características clínicas que presenta al dejar denudada gran parte de la superficie cutánea.

La fase de reparación ocurre (en pacientes que no presentaron compromiso infeccioso importante) aproximadamente 12.3 ± 3.53 días después de la fase de despegamiento o bien 16 días después de los síntomas prodrómicos. Lo anterior va en relación con lo publicado previamente. (37)

La afección mucosa fué principalmente de tipo oral, siguiéndole en frecuencia la conjuntival y la genital respectivamente.

Con lo anterior, al utilizar la escala de severidad propuesta en el simposio de Cresteil (10), se clasificaron dentro del grado III a 6 pacientes, dentro del grado II a 2 pacientes y dentro del grado I a 1 paciente.

Con respecto a los estudios paraclinicos, se pudieron confirmar los resultados de las alteraciones hematologicas y bioquimicas que presentan los pacientes con NET. Asi mismo, se dedujo desde el punto de vista matematico las cifras que se elevan o disminuyen por dia de evolucion en los mismos pacientes. Con lo anterior tenemos que:

Presentan anemia y disminucion de neutrofilos segmentados y en banda, asi como de la cantidad de monocitos. Ello en base a un probable mecanismo de citotoxicidad directa hacia algunas células formes de la sangre, las cuales al parecer comparten determinantes antigénicos con las células basales en epidermis.

Existe un aumento en los linfocitos, sugiriendose que la disminucion previa pudo ocurrir por una redistribucion de ciertos subgrupos (Linfos T ayudadores/inductores) con paso hacia la piel, volviendo a sus valores normales conforme avanza la recuperacion del individuo. (29)

Se detecte una disminucion en la cantidad de plaquetas posiblemente como parte del sindrome de coagulacion intravascular diseminada que llegan a presentar estos pacientes, las cuales vuelven a valores normales conforme el proceso va resolviendose. Es importante recalcar la enorme utilidad de las pruebas de coagulacion como monitorizacion de

utilidad de las pruebas de coagulación como monitorización de la terapéutica con heparina o bien de la determinación de las fases de dicha coagulopatía de consumo. En nuestros pacientes no existió tal disminución de plaquetas posiblemente por acción de la heparina profiláctica que se les administro a su ingreso y que evita el proceso mencionado.

Se detectó también un aumento en la cantidad de globulinas con disminución poco significativa de la albumina. Esta circunstancia ya ha sido descrita previamente. (16,27)

VII - B I B L I O G R A F I A

- 1.-Aubock J., Fritsch P.: ASYMPTOMATIC HYPERURICAEMIA AND ALLOPURINOL INDUCED TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS
Br Med J. 1985;290:1969-1970
- 2.-Bailey G., Rosenbaum J.M., Anderson B.: TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS
J.A.M.A. 1968;191:107-110
- 3.-Beare M.: TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS
Arch Dermatol 1962;86:638
- 4.-Billingham R.E., Strallain J.W.: TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS AND HOMOLOGOUS DISEASE IN HAMSTERS.
Arch Dermatol 1968;98:528-539
- 5.-Bjornberg A.: FIFTEEN CASES OF TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS.
Acta Dermatovenereol (Stockholm) 1973;53:149-152
- 6.-Braun-Falco O.: HISTOPATHOLOGIE DES LYELL-SYNDROMS.
In Das Lyell-Syndrom. Verlag Hans Huber, Berna, 1970, p61
- 7.-Goens J., Song M., Fondu P., Blum D.: HAEMATOLOGICAL DISTURBANCES AND IMMUNE MECHANISMS IN TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS.
Br J Dermatol 1986;114:255-259
- 8.-Golstein S., Wintroub E., Elias P.: TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS. UNMUDDYING THE WATERS.
Arch Dermatol 1987;123:1153-1155
- 9.-Guillaume J.C., Roujeau J.C., et al: LYELLS SYNDROME AND ECTODERMOSIS. PLURIORIFICALIS DURING TREATMENT WITH OXICAMS.
Ann Dermatol Venereol 1985;112:807-812
- 10.-Guillaume J.C. et al: THE CULPRIT DRUGS IN 87 CASES OF TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS (LYELLS SYNDROME)
Arch Dermatol 1987;123:1166-1170
- 11.-Halebian P.H. et al: IMPROVED BURN CENTER SURVIVAL OF PATIENTS WITH TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS MANAGED WITHOUT CORTICOSTEROIDS.
Ann Surg 1986;204:503-512
- 12.-Handwerker R.L., Hambrick G.W.: RECOGNIZING AND MANAGING DRUG ERUPTIONS
Postgrad Med J 1972;nov:119-125

- 13-Heimbach D.H. et al: TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS. A step forward in treatment. JAMA 1987;257:2171-2175
- 14-Hang M.C.Y.: DRUG-INDUCED TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS. (comment)
Br J Dermatol 1985;113:597-600
- 15-Hansen E.J., Class F.H., Vermeer B.J.: DRUG-DEPENDENT BINDING OF CIRCULATING ANTIBODIES IN DRUG-INDUCED TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS.
Lancet 1981; July 18: 151-152
- 16-Husz S., Berko G., Schneider I., et al: IMMUNOELECTROPHORETIC CHANGES IN LYELL SYNDROME.
Int J Dermatol 1974;13:205-209
- 17-Kamanabroo D., Schmitz-Landgraf W., et al: PLASMAPHERESIS IN SEVERE DRUG INDUCED TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS.
Arch Dermatol 1986;121:1548-1549
- 18-Kauppinen K.K.: CUTANEOUS REACTIONS TO DRUGS
Acta Derm Venereol 1972;52 (suppl 68):42-65
- 19-Klein B.M., Khan M.A.: HEPATITIS, TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS AND PANCREATITIS IN ASSOCIATION WITH SULINDAC THERAPY.
The Journal of Rheumatology 1983;10:512-513
- 20-Koblentz P.J.: ACUTE EPIDERMAL NECROLYSIS (RITTER VON RITTERSHAIN-LYELL) A clinicopathologic study.
Arch Dermatol 1967;95:608-617
- 21-Kvasnicka J et al: DISSEMINATED INTRAVASCULAR COAGULATION ASSOCIATED WITH TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS (LYELL SYNDROME)
Br J Dermatol 1977;400:551-558
- 22-Management of toxic epidermal necrolysis
Lancet 1984; Dec 1:1250-1252
- 23-Lyell A.: A REVIEW OF TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS IN BRITAIN
Br J Dermatol 1967;79:662-671
- 24-Lyell A.: TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS. (letters to the Editor)
Lancet 1969; June 7:1155
- 25-Lyell A.: TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS (THE SCALDED SKIN SYNDROME) A reappraisal.
Br J Dermatol 1979;100:69
- 26-Macotela-Ruiz E., Gonzalez-Mendoza A., Fraga A.: EL SINDROME DE BROCQ-LYELL.
Medicina Cutanea 1966;8:453-468

- 27-Macotela-Ruiz E.:NECROLYSIS EPIDERMICA TOXICA. CONCEPTO ACTUAL CON ESPECIAL MENCION DEL SINDROME DE COAGULACION INTRAVASCULAR.
Dermatologia Rev Mex 1972;16:303-317
- 28-Merot Y.,Saurat J.H.:CLUES TO PATHOGENESIS OF TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS.
Int J Dermatol 1985;24:165-168
- 29-Merot Y.,et al: LYMPHOCYTE SUBSETS AND LANGERHANS CELLS IN TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS. Report of a case.
Arch Dermatol 1986;122:455-458
- 30-Minkowitz S.:TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS
Arch Intern Med 1965;116:515-517
- 31-Moore N.,Peux G.,Begaud B.,et al: ADVERSE DRUG REACTION MONITORING: DOING IT THE FRENCH WAY.
Lancet 1985;2:1096-1098
- 32-Ohlenschlaeger R.:TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS AND STEVENS-JOHNSON DISEASE
Acta Derm Venereol 1966;46:205-209
- 33-Pack G.L.,Harzing G.P.,Elias P.M.:TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS IN A PATIENT WITH GRAFT VS HOST REACTION.
Arch Dermatol 1972;106:561-569
- 34-Powles R.L.,Clink H.,et al:CYCLOSPORIN A FOR THE TREATMENT OF GRAFT VS HOST DISEASE IN MAN
Lancet 1978;ii:1327
- 35-Radimer G.F.,Davis J.H.,Ackerman A.B.:FUMIGANT INDUCED TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS.
Arch Dermatol 1974;110:103-104
- 36-Revuz J et al: TREATMENT OF TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS. Creteil's experience. (editorial)
Arch Dermatol 1987;123:1171-1173
- 37-Revuz J et al:TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS.CLINICAL FINDINGS AND PROGNOSIS FACTORS IN 87 PATIENTS.
Arch Dermatol 1987;123:1160-1165
- 38-Roujeau J.C. et al:INVOLVEMENT OF MACROPHAGES IN THE PATHOGENESIS OF TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS.
J Invest Dermatol 1984;82:560
- 39-Roujeau J.C. et al:INVOLVEMENT OF MACROPHAGES IN THE PATHOLOGY OF TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS.
Br J Dermatol 1985;113:425-430

- 40-Roujeau J.C. et al: SJOGREN-LIKE SYNDROME AFTER DRUG-INDUCED TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS.
Lancet 1985; March 16: 609-611
- 41-Roujeau J.C. et al: GENETIC SUSCEPTIBILITY TO TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS.
Arch Dermatol 1987; 123: 1156-1158
- 42-Roupe B., Ahlman M., et al: TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS WITH EXTENSIVE MUCOSAL EROSIONS OF THE GASTROINTESTINAL AND RESPIRATORY TRACTS.
Int Archs Allergy Appl Immun 1986; 80: 148-161
- 43-Ruiz-Maldonado R.: ACUTE DISSEMINATED EPIDERMAL NECROLYSIS TYPES 1, 2 and 3: Study of 60 cases.
J Am Acad Dermatol 1985; 13: 623-636
- 44-Ruocco V., Bimonte D., et al: HYPERBARIC OXYGEN TREATMENT OF TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS.
Cutis 1986; Oct: 267-271
- 45-Schloss R.G., Rayhanzadeh S.: TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS FOLLOWING MEASLES VACCINATION.
Arch Dermatol 1974; 110: 766-770
- 46-Simons H.W.: ACUTE LIFE THREATENING DERMATOLOGIC DISORDERS.
Med Clin North Am 1981; 65: 227-243
- 47 Stein K.M. et al: DEMONSTRATION OF BASAL CELL IMMUNOFLOURESCENCE IN DRUG-INDUCED TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS.
Br J Dermatol 1972; 86: 246
- 48-Tagami H., Tatsura K. et al: DELAYED HYPERSENSITIVITY IN AMPICILLIN-INDUCED TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS.
Arch Dermatol 1983; 119: 910-913
- 49-VanJost T.: INCIDENCE OF CIRCULATING ANTIBODIES REACTIVE WITH BASAL CELL OF THE SKIN IN DRUG REACTIONS.
Acta Derm Venereol 1974; 54: 183-188
- 50-Vermeer B.J., Class F.J.H.: (editor)
Arch Dermatol 1986; 121: 715-716
- 51-Westly E.O., Wechsler H.L.: TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS. Granulocititis leukopenia as a prognostic indicator.
Arch Dermatol 1984; 120: 721-726

B2-Zak G.F. et al: TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS. The scalded skin syndrome.
Am J Med 1964;37:140-146

A N E X O N o. 1

SERVICIO DE DERMATOLOGIA Y MICOLOGIA MEDICA
 HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL

NOMBRE _____ AFILIACION _____

FECHA DE INGRESO _____ SEXO _____ EDAD _____

OCCUPACION _____ PACIENTE No. _____ FECHA _____

PORCENTAJE DE PIEL INVOLUCRADA _____

MEDICAMENTOS INVOLUCRADOS _____

TIEMPO ENTRE LA INGESTION Y EL INICIO _____

TIEMPO DE HOSPITALIZACION (DIAS) _____

PRODROMOS _____

MORFOLOGIA DE LAS LESIONES (FABES) -anotar la fecha- _____

TOPOGRAFIA DE LAS LESIONES _____

MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS DURANTE SU HOSPITALIZACION _____

SINTOMAS GENERALES _____

APARATOS Y SISTEMAS _____

DIAGNOSTICOS PREVIOS _____

A N E X O N o. 12

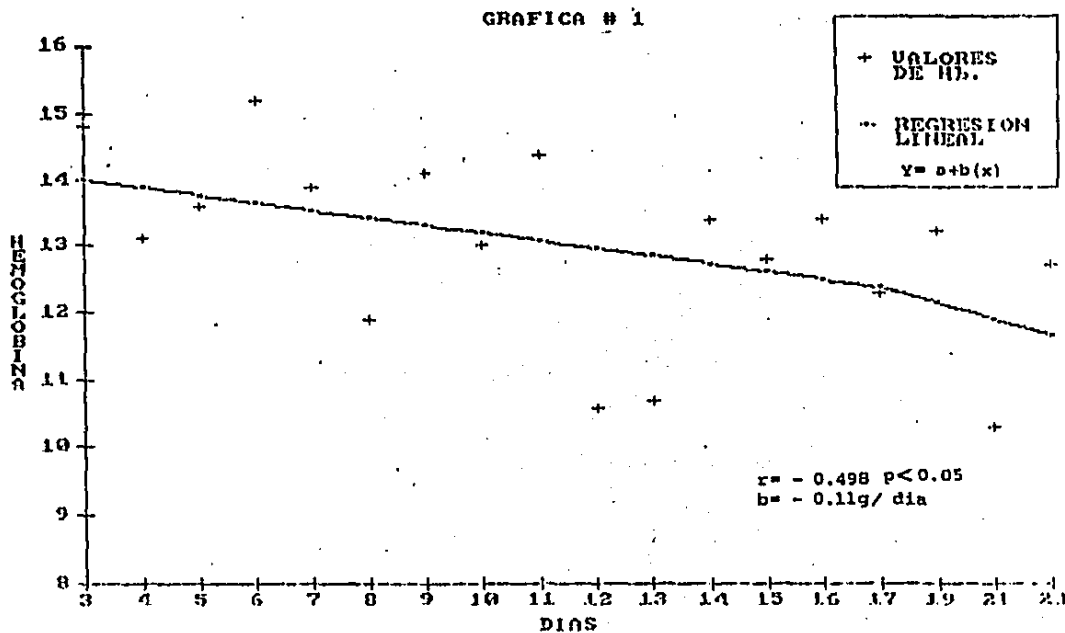
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES No. 71.
TORREON, COAH.

HOJA DE CONCENTRACION DE DATOS DE LABORATORIO

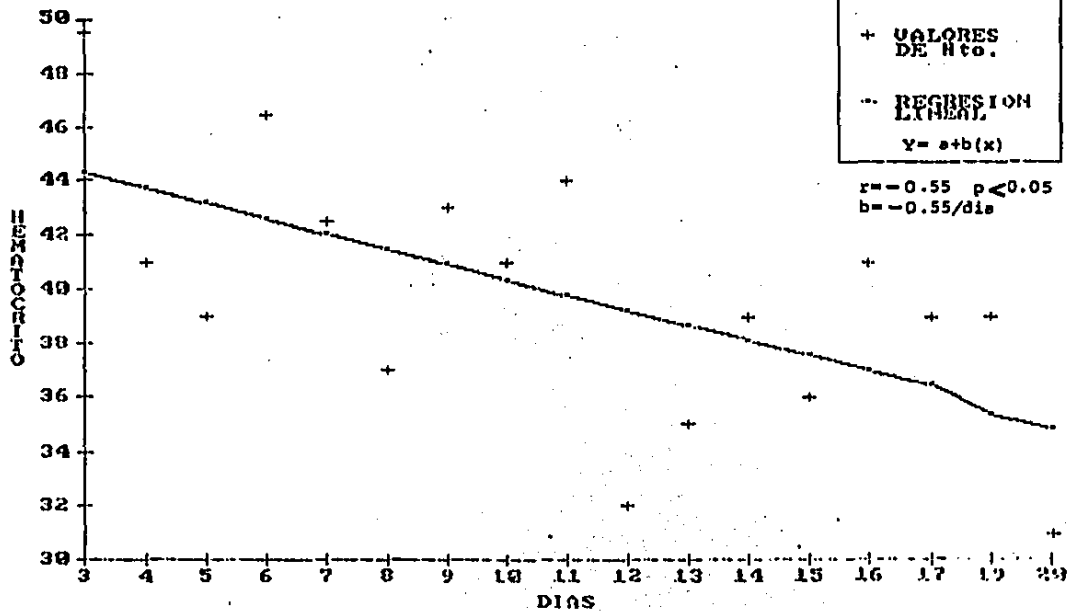
NOMBRE _____ Cedula _____
CAMA _____ F. INGRESO _____ GRUPO _____ Rh _____

FECHA							
GLUCOSA							
UREA							
CREATININA							
HB/HTO							
LEUCOCITOS							
TP/TFP							
PLAQUETAS							
CLORO							
POTASIO							
SODIO							
CALCIO/FOSFORO							
PH/DENSIDAD							
PROTEINAS/HB							
GLUCOSA/CETONAS							
LEUCOS/ERITOS							
CILINDROS							
CFK							
DHL							
TGO							
TGF							
F. ALCALINA							
AMILASA							
ALBUMINA/GLOBULINA							
BILIRRUBINAS DIRECTA/INDIRECTA							
COLESTEROL							
OTROS							

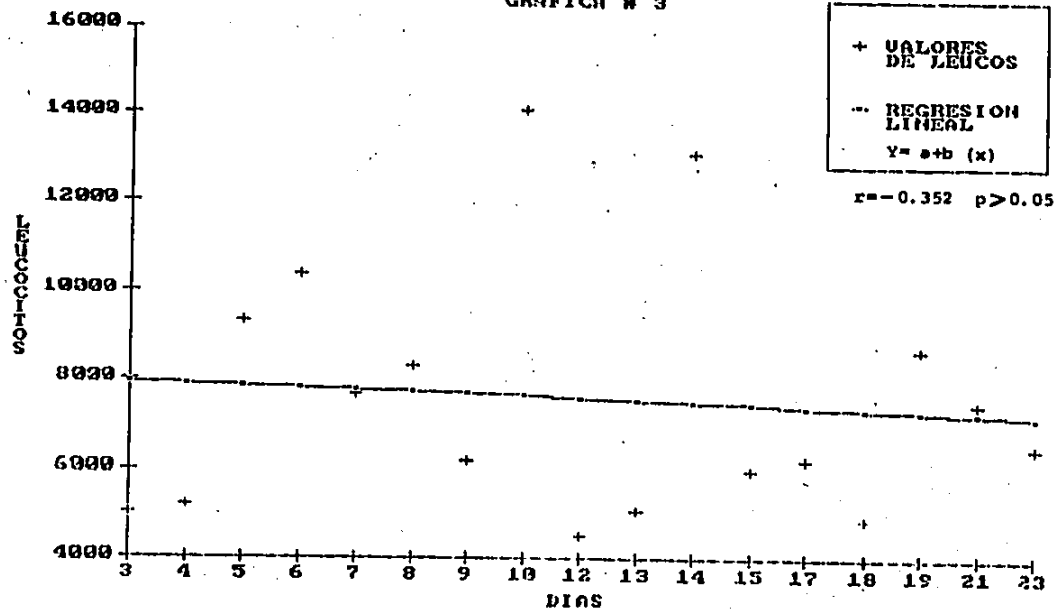
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



GRAFICA # 2



GRAFICA # 3



GRAFICA # 4

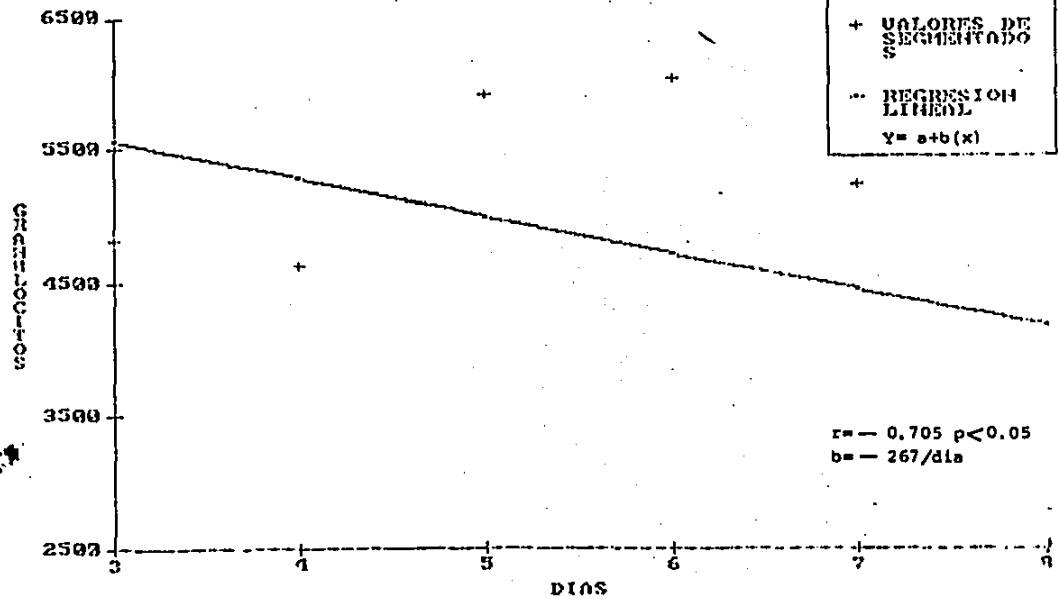
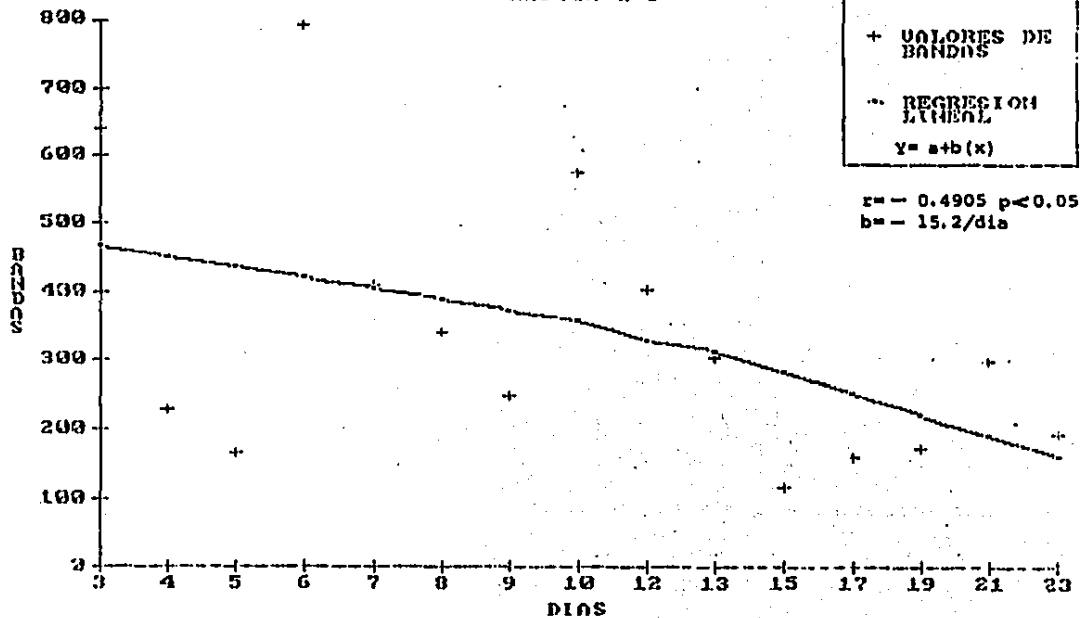
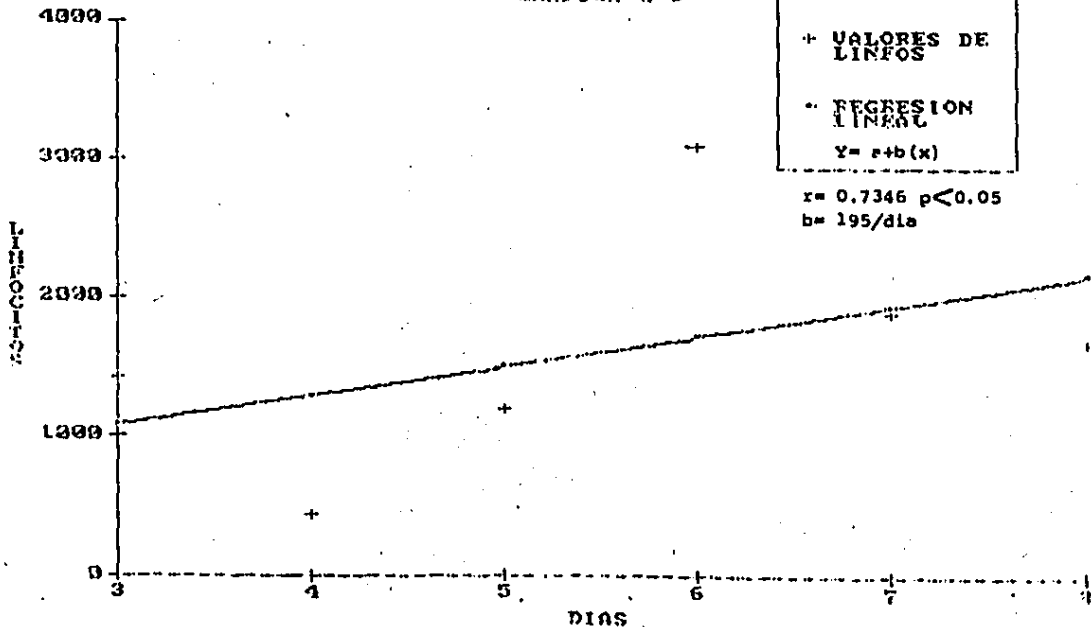


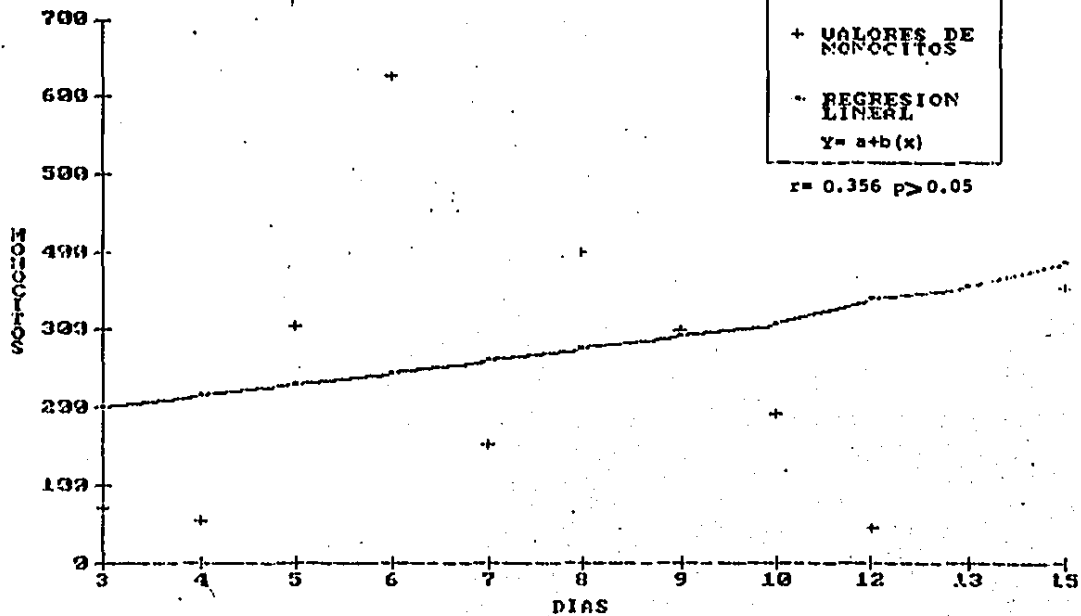
GRAFICO # 5



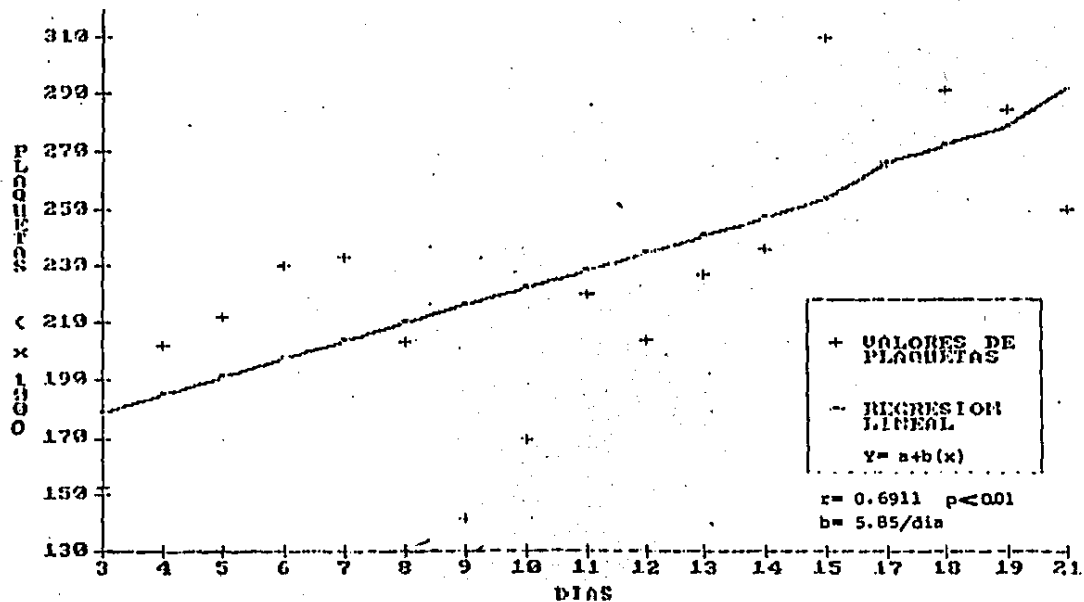
GRAFICA # 6



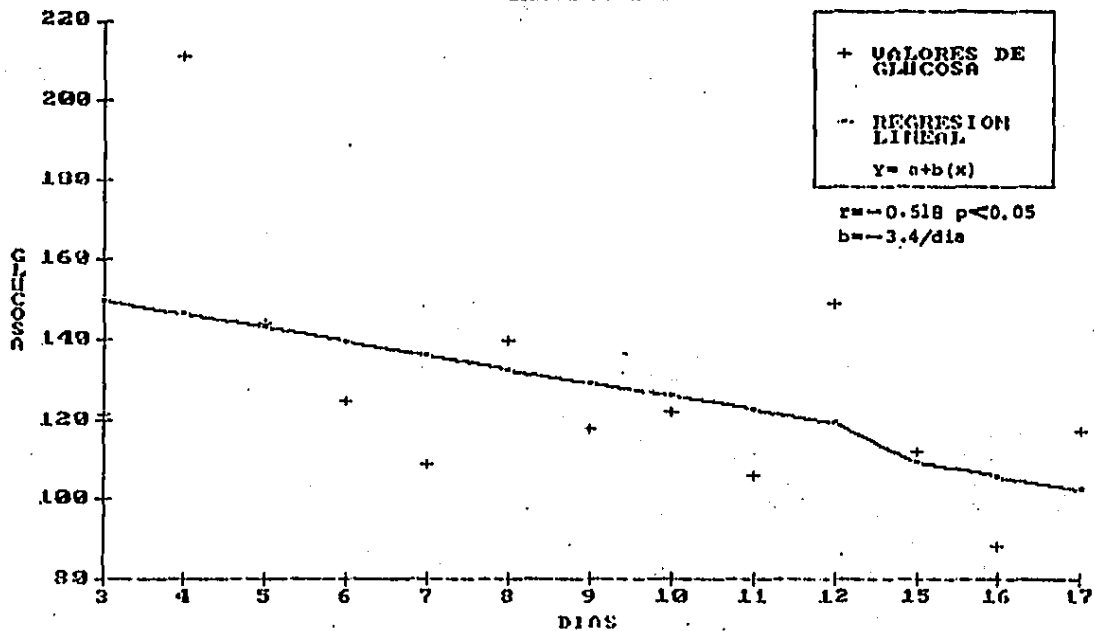
GRAFICA # 2



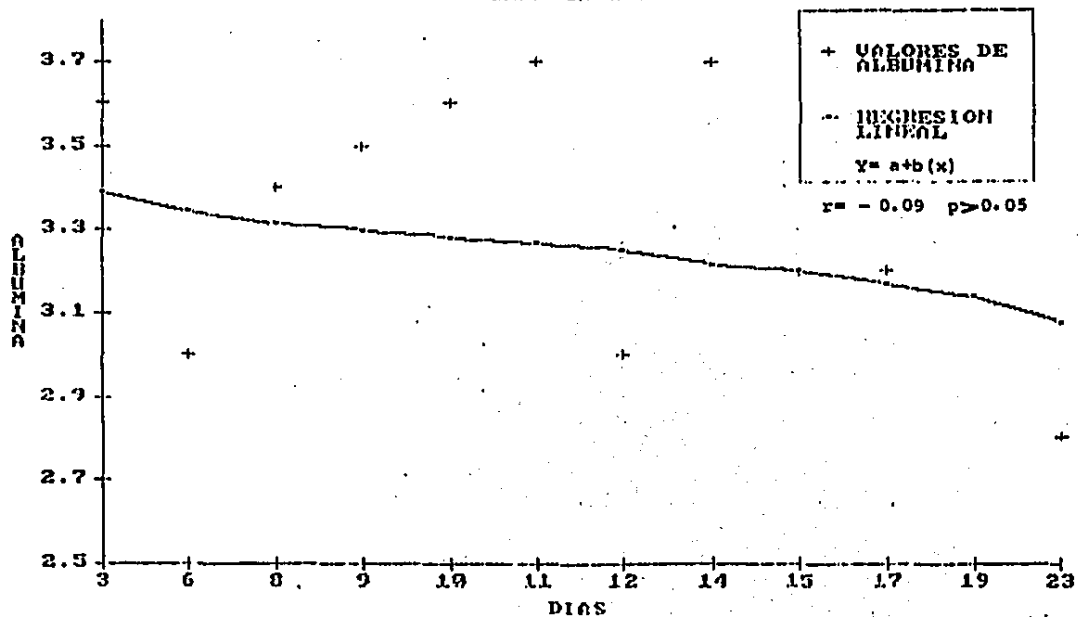
GRAFICA II 9



GRAFICA # 9



GRÁFICA # 10



GRAFICA # 11

