



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
 FACULTAD DE MEDICINA
 DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
 HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

REACCIONES GRAVES DE HIPERSENSIBILIDAD
 A MEDICAMENTOS CON MANIFESTACIONES
 CUTÁNEAS REPORTADAS EN EL HOSPITAL
 INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ EN UN
 PERIODO DE 10 AÑOS 2003-2013

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
 ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA

P R E S E N T A:

DRA. BRENDA TELLO LÓPEZ



DIRECTOR DE TESIS:
 DR. JAIME MARIANO DEL RÍO CHIVARDI
 ASESOR DE TESIS:
 DR. JUAN JOSÉ LUIS SIENRA MONGE
 DRA. BLANCA DEL RÍO NAVARRO
 D en C. ALFONSO REYES LÓPEZ

MÉXICO, D. F

Febrero 2015

Reyes López



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

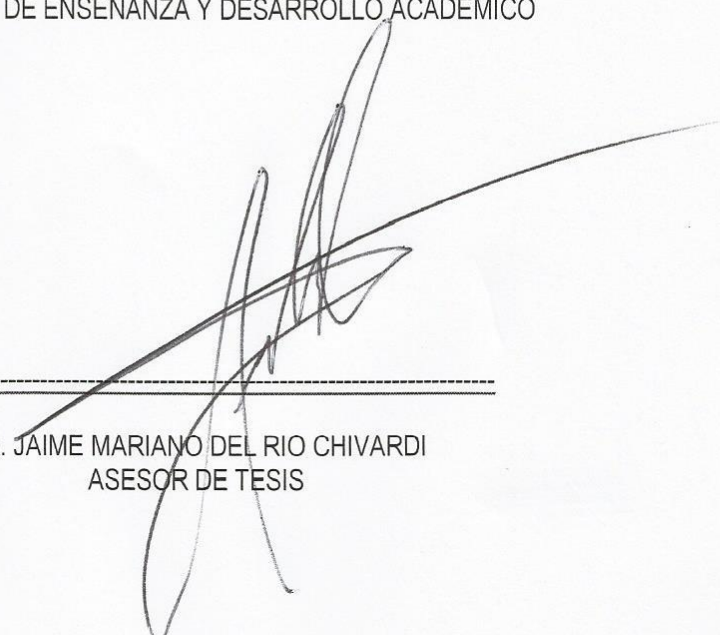
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.

HOJA DE AUTORIZACIÓN

DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
DIRECTORA DE ENSEÑANZA Y DESARROLLO ACADÉMICO



DR. JAIME MARIANO DEL RIO CHIVARDI
ASESOR DE TESIS



DRA. BLANCA DEL RIO NAVARRO
ASESOR DE TESIS

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JAIME MARIANO DEL RIO CHIVARDI
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

ASESORES DE TESIS:

ALFONSO REYES LÓPEZ
JEFE DEL CENTRO DE ESTUDIOS ECONÓMICOS Y SOCIALES EN SALUD HIMFG

JUAN JOSE LUIS SIENRA MONGE
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

DRA. BLANCA DEL RIO NAVARRO
JEFA DEL DEPARTAMENTO DE ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA

Dedicatoria

A mi madre

Lucia López García

Por su amor incondicional y apoyo, mi mejor ejemplo de fortaleza,

A mi padre

Cesar C. Tello Ladrón de Guevara

Por estar conmigo y apoyarme,

A mi padrino

Fernando Tello Ladrón de Guevara

Un segundo padre y amigo,

A mis hermanos

Cesar Luis Tello López

Irving Tello López

Siempre mis niños preferidos, aunque ya sean hombres,

A mis abuelas

Olga y Amparo

Mujeres excepcionales que enfrentaron una época de transición y sacaron adelante a sus hijos, dándonos la oportunidad de ser quienes somos, y más.

Agradecimientos

Agradezco a mis tutores Dr. Jaime del Río Chivardi, por brindarme consejo, apoyo e ideas, para sacar adelante esta tesis. Así como a la Dra. Blanca del Río Navarro.

Agradezco a Alfonso Reyes López, Jefe del Centro de Estudios Económicos y Sociales en Salud del Hospital Infantil de México Federico Gómez, por ayudarme a entender en poco tiempo el vasto mundo de la metodología de investigación.

A mis compañeros de generación y sobre todo a los amigos que encontré en este hospital, pues no solo me llevo colegas de esta experiencia, si no también hermanos.

A los niños maravillosos del HIMFG, que a pesar de las jornadas largas y los obstáculos propios de la residencia, sacaron lo mejor de mí con una sonrisa, recordándome día a día que ser pediatra es lo mejor.

TÍTULO DEL PROYECTO:

REACCIONES GRAVES DE HIPERSENSIBILIDAD A MEDICAMENTOS CON MANIFESTACIONES CUTÁNEAS REPORTADAS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ EN UN PERIODO DE 10 AÑOS 2003-2013.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	1
ANTECEDENTES DEL ESTUDIO	3
MARCO TEÓRICO	5
FACTORES RELACIONADOS	5
BASES INMUNOQUIMICAS	6
AGRUPACIONES.....	7
ERITEMA MULTIFORME MAYOR (SINDROME DE STEVENS JOHNSON)	9
ANTECEDENTES	9
DATOS EPIDEMIOLOGICOS.....	10
CAUSAS.....	10
PATOGENIA	10
MANIFESTACIONES CLINICAS.....	11
PRUEBAS DE LABORATORIO Y GABINETE.....	12
HISTOPATOLOGIA.....	12
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL.....	13
TRATAMIENTO.....	14
EVOLUCION	15
SINDROME DE DRESS	15
INCIDENCIA.....	15
PATOGENIA	16
HALLAZGOS HISTOPATOLOGICOS	16
SIGNOS Y SINTOMAS	17
HALLAZGOS DE LABORATORIO.....	18
ASOCIACION CON SINDROME HEMOFAGOCITICO.....	18
COMPROMISO MULTIORGANICO	18
DIAGNOSTICO.....	20
DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES	21
TRATAMIENTO.....	22
PRONOSTICO	23
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	24

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	24
JUSTIFICACIÓN	24
OBJETIVOS	25
OBJETIVO ESPECIFICO	25
OBJETIVOS GENERALES	25
HIPOTESIS.....	25
MATERIAL Y MÉTODOS.....	25
DISEÑO	25
Criterios de Inclusión de la Muestra	26
Criterios de Exclusión de la Muestra.....	26
PLAN DE ANALISIS ESTADISTICOS	26
DESCRIPCION DE VARIABLES	27
RESULTADOS	31
DISCUSIÓN.....	38
CONCLUSIÓN.....	41
CRONOGRAMA.....	42
REFERENCIAS	43
LIMITACIONES DEL ESTUDIO	48
ANEXOS.....	49

INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos son un grupo heterogéneo de alteraciones causadas por el efecto nocivo de medicamentos que ingresan al organismo por diferentes vías, son frecuentes en la infancia y tienen un alto impacto en la salud de los niños (1).

Según la OMS, el efecto adverso, es un efecto nocivo no intencional que ocurre cuando un medicamento se utiliza en el hombre a dosis normalmente empleada para fines profilácticos, diagnósticos o terapéuticos. (2) Esta definición excluye el error como fuente de efectos adversos y las reacciones a contaminantes y constituyentes inactivos.

Las reacciones adversas se definen como la consecuencia no deseada de la administración de un fármaco durante un ciclo terapéutico o después del mismo. Se trata de una reacción perjudicial o no deseable ocasionada por el uso de un producto medicinal que exige tratamiento específico o modificación del régimen de dosificación o suspensión del producto y que puede reiterarse en caso de futura administración. Si bien los términos efecto adverso y reacción adversa son intercambiables, el efecto se refiere al medicamento y la reacción al paciente (3)

Para atribuir a un medicamento la aparición de un efecto adverso debe existir una relación de causalidad (4). La clínica de las reacciones adversas es extraordinariamente polimorfa, ya que pueden simular cualquier enfermedad conocida, modificar el curso de una enfermedad o incluso dar lugar a patologías anteriormente no descritas (5).

A pesar de que el daño producido por los medicamentos puede ocurrir en cualquier órgano, la piel es más susceptible por su extensión, superficialidad y vascularización (6). estas reacciones poseen una gran variedad de expresiones clínicas que van desde formas leves como exantemas sin repercusión sistémica, a formas severas como el síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de hipersensibilidad retardada por drogas o síndrome de reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) y necrólisis epidérmica tóxica.

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) ha sido definido como un eritema multiforme vesiculobuloso de la piel y de otros órganos y se considera que es la etapa inicial de una reacción dérmica cuya forma más severa de presentación es la necrólisis epidérmica tóxica (NET) (7).

El síndrome de DRESS (Drug Rash with eosinophilia and Systemic Symptoms) es una reacción adversa a medicamentos grave. Consiste en una erupción cutánea, acompañada de fiebre, compromiso multivisceral y eosinofilia (8).

Es importante describir las reacciones adversas medicamentosas en pacientes pediátricos hospitalizados, conocer su frecuencia, los antecedentes personales o familiares, así como la presencia de inmunodeficiencias

primarias o adquiridas, y las neoplasias, puesto que constituyen los factores de riesgo más frecuentes para desarrollar este tipo de farmacodermias. Las reacciones adversas a medicamentos graves pueden ser diagnosticadas tempranamente conociendo los medicamentos implicados en desarrollarlas, preverlas nos dará un mejor panorama del manejo para disminuir complicaciones, realizar un adecuado diagnóstico y brindar tratamiento oportuno, así como sentar bases para predecir riesgo aumentado de presentarlas.

ANTECEDENTES DEL ESTUDIO

En el 2004, Castro publico los resultados de un estudio para analizar manifestaciones cutáneas de reacciones adversas a medicamentos, incluyeron 41 pacientes pediátricos del servicio de dermatología del Instituto especializado de salud del niño en Lima Perú. En dicho estudio se registraron 48 casos de reacciones adversas a medicamentos en los cuales 7 fueron excluidos por falta de datos precisos, de los restantes se obtuvieron 7 NET, 5 DRESS, 3 SSJ y 23 a erupciones exantemáticas y urticariformes. Los fármacos más frecuentemente asociados fueron antibióticos 44%, seguidos por anticonvulsivantes 26.8%, la mayoría de los pacientes recibió antihistamínicos, los corticoesteroides sistémicos se emplearon mayormente en DRESS y solo en un caso de NET, un paciente con NET por metamizol falleció por choque séptico 2.4% (9).

Por otra parte, Jennifer Le y colaboradores presentaron un estudio realizado para analizar las reacciones adversas a medicamentos en niños durante un periodo de diez años en el Hospital de Niños Miller, Long Beach, California. Se evaluó la incidencia y los tipos comunes de reacciones adversas a los medicamentos en los niños hospitalizados, la frecuencia de presentación de informes de reacciones adversas a medicamentos por los proveedores de atención de la salud, y los procesos de seguimiento resultantes de estas reacciones. Comprende un estudio de cohorte retrospectivo de los pacientes pediátricos que experimentaron una reacción adversa entre el 1 de enero de 1995 y el 31 de diciembre del 2004, se llevó a cabo en un tercer nivel de atención basada en la comunidad, hospital de enseñanza de los niños. Se reportaron un total de 1.087 reacciones adversas a los medicamentos, la incidencia global fue de 1.6%. La gravedad de la mayoría de las reacciones adversas a los medicamentos fue baja (niveles 1-3:89%; altos a niveles de 4-6; 11%). Las reacciones adversas de baja severidad eran significativamente más comunes tanto en la unidad de pediatría general y la UCIN. Las reacciones adversas derivadas del uso de antibióticos (en particular penicilinas, cefalosporinas y vancomicina) fueron generalmente leves. En cambio, las reacciones calificadas como de alto riesgo fueron significativamente más comunes entre las reacciones que condujeron al ingreso hospitalario o se produjeron durante la cirugía y en ciertos tipos de fármacos, incluyendo los anticonvulsivos y los agentes antineoplásicos. Las reacciones adversas fueron reportadas por los farmacéuticos (89%), enfermeras (10%) y médicos (1%). Aunque la documentación de la notificación medica se produjo en 93% de las reacciones adversas a medicamentos, solo el 29% de los casos fueron documentados en el expediente médico del paciente, el 13% incluía la educación de seguimiento para las personas involucradas, y el 10% se han actualizado en el perfil de la alergia en el sistema informático del hospital. Los investigadores concluyeron que para mejorar nuestra comprensión de la naturaleza e impacto de la reacción adversa en niños es indispensable mejorar los programas de detección y notificación de reacciones adversas a medicamentos (10).

En el hospital de la universidad de Tours, Francia, se realizó un estudio conducido por Jonville-Bera y colaboradores para determinar la frecuencia de reacciones adversas a medicamentos en niños. Evaluaron la

frecuencia de las reacciones adversas en niños como causa de ingreso en un hospital, las reacciones que ocurren durante la hospitalización y aquellas que son causa de consulta en la medicina privada. 4 de 260 niños fueron admitidos al hospital por reacción adversa a medicamento (1.52%) y 6 desarrollaron RAM durante la hospitalización (2.64%) 4 de 428 acudieron al servicio de urgencias por RAM (0.93%) y 8 de 1192 acudieron al servicio de medicina privada por la misma causa (0.67%). Este estudio demuestra características epidemiológicas similares presentadas en otros centros hospitalarios de otras regiones del mundo. Ciertamente este se trata de un corto estudio prospectivo realizado en el periodo de solo una semana de atención médica (11)

Khaled y colaboradores publicaron un estudio realizado en el departamento de Dermatología del Hospital Charles Nicolle en Túnez. Presentaron las reacciones cutáneas adversas a los medicamentos en niños en una serie de 90 casos (menores de 16 años de edad) con una reacción cutánea a medicamentos en un periodo de 18 años (1991-2008). Los pacientes tenían 6.9 años de edad (relación hombre mujer 1.19). Las principales manifestaciones fueron erupción maculopapular (57.7%), urticaria aguda (16.6%), exantema fijo (14.4%), eritema multiforme (2.2%), foto sensibilidad (1.1%) o reacciones cutáneas graves (10%). Los medicamentos principalmente implicados fueron: antibióticos (55.5%), antiinflamatorios no esteroideos (18.8%), antiepilépticos (11.1%) y analgésicos (5.5%). Dentro de los antibióticos, los betalactámicos fueron los antibióticos más comúnmente asociados (7/90 casos, 7.7%). En esta serie los antibióticos son los tipos más comunes de fármacos en desencadenar RAMS en niños, los autores concluyeron que la responsabilidad en la prescripción de medicamentos es de indudable importancia en la población pediátrica para no incurrir en riesgos asociados al uso indiscriminado de antibióticos (12).

MARCO TEÓRICO

Se define como alergia a medicamentos a cualquier efecto que se presente después de la administración de un medicamento, se le puede dividir en dos grandes grupos:

Esperadas o predecibles

Inesperadas o impredecibles

Casi el 80% de las reacciones son esperadas, la mayor parte de las impredecibles son mediadas por algún mecanismo inmunológico (hipersensibilidad o alergia) La frecuencia de las reacciones adversas en la población general es de 7%; entre ellas, la quinta parte requiere manejo hospitalario. Entre los pacientes hospitalizados por otros motivos, la frecuencia de algunas reacciones adversas se duplica y solo entre el 5 y 10% es causada por hipersensibilidad. Las reacciones letales son de casi 0.01% en pacientes quirúrgicos y 0.1% para el resto.

La hipersensibilidad a fármacos sigue siendo un problema clínico importante. Se compone de una variedad de fenotipos, principalmente las reacciones cutáneas adversas que van desde reacciones leves en la piel (por ejemplo, exantema, urticaria, angioedema) y reacciones adversas cutáneas graves (SCARs). SCARs son aquellas capaces de poner la vida en peligro, incluyendo el síndrome de Stevens -Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) (13)

FACTORES RELACIONADOS

Relacionados con el fármaco: la capacidad de sensibilización que tiene el medicamento ocasiona que el individuo genere una respuesta en contra de sus proteínas o metabolitos. En ocasiones, lo puede hacer por medio de una reacción cruzada contra los de estructura química semejante. Todas las vías de administración son sensibilizantes; sin embargo la más segura es la oral, mientras que la cutánea es la que más problemas ocasiona, también la dosis es importante; es más factible que desencadene una reacción cuando se administra mayor cantidad, por periodos prolongados o de manera recurrente. También hay que valorar la interacción medicamentosa, porque algunos de ellos modifican la farmacocinética de otros.

Relacionado con el paciente: Si ya se tuvo una reacción a cualquier medicamento, el riesgo de presentarlo con otro es elevado. Hay un grupo de pacientes que se han identificado por medio de la farmacogenética, y se han catalogado como acetiladores lentos, lo que les ocasiona reacciones toxicas a diversos medicamentos y pueden dar lugar a confusiones.

Relacionados con la enfermedad: La respuesta farmacológica se modifica por la enfermedad que presenta y eso puede alterar las vías metabólicas induciendo variaciones en la respuesta inmune al paciente.

BASES INMUNOQUIMICAS

Las reacciones adversas se presentan por medicamentos con un peso molecular mayor a 5000 Da. Otros causan la respuesta por inestabilidad de su estructura molecular, o tienen que ser metabolizados o bioactivados, los metabolitos se unen a macromoléculas, produciendo daño celular mientras; si se unen con ácidos nucleicos, alteran la formación de productos finales.

Según el tipo de hipersensibilidad, las manifestaciones clínicas dependerán del órgano afectado. Gell y Coombs crearon en 1963, una clasificación de las respuestas de hipersensibilidad o alergia, divide a las reacciones en cuatro clases principales, no excluyentes entre sí, con predominio de una por evento.

CLASIFICACION DE MECANISMOS DE HIPESENSIBILIDAD		
Tipo	Mecanismo	Ejemplo
I	Anafiláctica (mediada por IgE)	Anafilaxia, urticaria
II	Citólisis mediada por IgG, IgM, fijos a la superficie celular, participa el complemento	Anemia hemolítica, trombocitopenia
III	Daño por inmunocomplejos, depositados en el órgano blanco. Activa el complemento	Enfermedad del suero, vasculitis
IV	Hipersensibilidad retardada o mediada por células	Dermatitis de contacto, erupción morbiliforme, nefritis intersticial, Síndrome de Stevens Johnson, necrólisis epidérmica toxica, hepatitis
Modificado de: Coombs R, Gell PG. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. En Gell P, Coombs RR, Lachman PJ (ed). Clinical aspects of immunology. Oxford, UK: Blackwell Scientific Publications, 1975.		

Tipo 1: es una reacción inmediata, mediada por inmunoglobulina E (IgE), unida a su receptor de alta afinidad en mastocitos o basófilos. Al identificar y acoplar el antígeno (medicamento/hapteno), se inicia una reacción con liberación de mediadores químicos proinflamatorios, que ocasionan vasodilatación, edema, broncoconstricción y daño en el órgano blanco. En el aspecto clínico se puede presentar en forma de anafilaxia,

urticaria, asma, enteritis, etc. La primera manifestación se presenta a los pocos minutos de estar en contacto con el medicamento y puede durar más de 48hrs.

Tipo II: Mediadas por anticuerpos IgG o IgM, fijos a la superficie de células de destino. El daño se genera mediante tres mecanismos:

- El medicamento/metabolito se une al anticuerpo, las células asesinas naturales (NK) desconocen la fracción cristalizable del anticuerpo y se desencadena una respuesta de lisis celular.
- El anticuerpo unido al antígeno activa al complemento y causa lisis.
- El fármaco unido a la célula de destino estimula la producción de anticuerpos en su contra y los determinantes antigénicos de esta célula, activan el complemento.

Tipo III: Causado por complejos inmunes. El medicamento/metabolito, se une con IgG o IgM formando “complejos inmunes” circulantes y que se depositan en diferentes tejidos. El daño es causado por el complemento activado.

Tipo IV: Es una reacción celular retardada, porque las subpoblaciones de linfocitos T pueden dirigir diferentes tipos de inflamación. Se han demostrado patrones diferentes de citosinas de los linfocitos T, causantes de la disfunción entre Th1/Th2, la actividad citotóxica y la participación de ciertas células efectoras (monocitos/macrófagos/neutrófilos, eosinófilos)

AGRUPACIONES

Las reacciones cutáneas adversas, graves Síndromes clínicos, y el grupo RegiSCAR.

Las reacciones adversas que afectan a la piel son frecuentes y se presentan con una gran variedad de fenotipos. El término SCAR (Reacciones adversas cutáneas graves) fue propuesto para reacciones muy raras que se asocian con una morbilidad y mortalidad no predecible y significativa (idiosincrásico, y probablemente como resultado de los mecanismos inmunológicos) y más a menudo inducidos por las drogas. Un equipo de investigación conjunto multinacional fue creado en 1988 para estudiar SCAR que reúne a los dermatólogos, epidemiólogos, genetistas, inmunólogos y farmacólogos. (14)

Cambió su nombre de SCAR grupo para Euroscar y últimamente RegiSCAR al ampliar el alcance de las enfermedades de interés y agregando nuevos equipos participantes. En la actualidad el grupo RegiSCAR está activo en Austria, Francia, Alemania, Italia, Países Bajos, Sudáfrica, Taiwán y el Reino Unido y pronto debería incluir varios nuevos países europeos. Se está operando como un registro de la recopilación de datos clínicos detallados y muestras biológicas en 3 variedades de SCAR: 1) SJS / NET, 2) DRESS y 3) Exantema pustuloso

generalizado.

El grupo definió los criterios diagnósticos de consenso para cada tipo de SCAR. Los casos potenciales de SCAR se detectan en una amplia red de hospitales participantes e investigados por entrevistas directas con cuestionarios estandarizados para recopilar información detallada sobre el fenotipo de la reacción (que incluye fotografías clínicas y biopsias de piel en la mayoría de los casos), las condiciones y la exposición a medicamentos asociados. Casos potenciales son validados por un comité de expertos, cegado por factores de riesgo, incluyendo los medicamentos. El uso de esta estricta metodología del grupo recoge y evalúa datos detallados de calidad en más de 1.000 casos de SSJ / NET en Europa. Un análisis de casos y controles indicaron que una docena de medicamentos de alto riesgo representaron más de la mitad de casos (15)

Durante el transcurso de estos estudios se hizo evidente que los errores diagnósticos son frecuentes, la exposición al fármaco se determinó de forma incompleta al informar a los médicos por lo que es difícil atribuir la causalidad a un medicamento en particular. Estos hallazgos que apuntan a la ventaja de entrevistas directas con los pacientes y familiares y de cuestionamiento estructurado y sistemático sobre el uso de drogas. El seguimiento de una gran cohorte de pacientes con SSJ / NET también ha demostrado que la mortalidad y la prevalencia de secuelas graves eran más altas que se sospechaba. Estos estudios muestran que los casos " indeterminados" de SCAR fueron poco frecuentes si se utilizan los criterios diagnósticos claros y un enfoque sistémico riguroso para fenotipificación. Asimismo, se estableció que SSJ y NET deben considerarse como variantes de severidad de una enfermedad única (16).

Hashimoto (Ehime, Japón) presentó nuevos datos que sugieren que pocas veces se superponen estas entidades clínicas, puede ocurrir entre SSJ / NET y DRESS. En su mayor parte, sin embargo, SSJ / NET y DRESS, ahora se cree que son entidades distintas, aunque muchos de los mismos medicamentos de alto riesgo se han implicado para precipitar los dos síndromes (17).

Las reacciones cutáneas son la forma más común de manifestaciones adversas inducidas por fármacos. Prácticamente todos los medicamentos pueden causarlas. Por otra parte, un medicamento puede causar diferentes patrones clínicos. (18).

La conclusión de la denominación de las reacciones adversas cutáneas graves (SCAR) define trastornos muy poco frecuentes que son severos, asociada con una morbilidad significativa; estos trastornos son idiosincrásicas y más frecuentemente causadas por las drogas, y la mortalidad varía de 5 % a 40 % (19). La decisión de prescribir un medicamento, donde hay una historia de una reacción adversa a drogas, anterior requiere de una evaluación cuidadosa de los riesgos y beneficios potenciales (20).

ERITEMA MULTIFORME MAYOR (SINDROME DE STEVENS JOHNSON)

Se define como una dermatosis aguda y grave caracterizada por esfacelación epidérmica y mucositis como resultado de la extensa apoptosis de los queratinocitos. Con frecuencia la desencadenan diversos medicamentos o infecciones. El incremento de la morbilidad y mortalidad asociadas con esta condición requiere rápido diagnóstico e inicio de tratamiento. El síndrome de Stevens -Johnson (SSJ) y tóxica epidérmica necrolisis (NET) son enfermedades dentro del espectro de las reacciones cutáneas adversas graves (SCAR) que afectan a la piel y las mucosas. Aunque es diferente en el patrón clínico, el pronóstico y la etiología, eritema multiforme con afectación de la mucosa, también llamada eritema exudativo multiforme mayor (término original todavía se utiliza en Europa), eritema multiforme mayor (EMM) o eritema multiforme ampollar es parte de este espectro. Por desgracia, la terminología de estas reacciones mucocutáneas graves ya veces mortales ha sido inconsistente durante décadas hasta que una definición de consenso publicado en 1993 sugirió la diferenciación de la EMM de SSJ, NET y su superposición. Esta clasificación de consenso ha sido utilizado con éxito en varios estudios epidemiológicos grandes llevadas a cabo durante los últimos 20 años. Por primera vez, estos estudios proporcionan información fiable sobre los datos demográficos y sobre la incidencia de SSJ y NET. En los informes de casos y series de casos, una gran variedad de fármacos se han notificado a estar asociada con SSJ y NET, pero las estimaciones de riesgo para ciertas drogas y grupos de fármacos para inducir reacción, no estaban disponibles antes de que los estudios epidemiológicos. Una predisposición genética de los pacientes es sospechada, sin embargo los HLA relacionados y específicos para ciertos medicamentos en poblaciones definidas se ha comenzado a estudiar en los últimos años. Además, se han obtenido especímenes biológicos de pacientes con SCAR, los cuales fueron investigados, proporcionando la base para consideraciones patogénicas y nuevos enfoques terapéuticos sistemáticamente (21)

ANTECEDENTES

El concepto eritema multiforme da lugar controversia, para algunos autores es una enfermedad, mientras que para otros es una entidad que comprende diversos síndromes. En 1870, Von Hebra describió por primera vez una enfermedad aguda relativamente benigna caracterizada por erupción cutánea de pápulas con cambios de coloración concéntrica y a veces ampolla central, sin afección a mucosas. En 1922 Stevens y Johnson observaron un síndrome agudo mucocutáneo que incluía estomatitis, conjuntivitis purulenta y lesiones tipo eritema multiforme de la piel. En 1950, Thomas propuso designar eritema multiforme menor a la forma cutánea benigna descrita por Von Hebra y eritema multiforme mayor a las formas cutaneomucosas más graves. En 1956 Lyell agregó la tercera entidad clínica, describiéndola como “una entidad patológica que afecta la vida, involucra la piel y mucosas y se distingue por eritema, necrosis y ampollas que general escaldamiento”

DATOS EPIDEMIOLOGICOS

La incidencia se estima entre uno y seis casos por millón de personas por año, es de distribución cosmopolita, sin predilección racial ni de género. Se presenta a cualquier edad, con pico de presentación en la segunda década de la vida y mayor gravedad en los niños. Hay incremento de prevalencia en la primavera y el verano. Se describe como factor de riesgo la alteración en la función inmunológica. Se ha asociado el antígeno leucocitario humano HLA-B12. Se han descrito recurrencias pero no son frecuentes. La mortalidad es casi de 5%.

CAUSAS

Los medicamentos o la combinación de infección con estos son la asociación más frecuente. Entre las causas infecciosas que preceden el síndrome, las mejor documentadas son *Mycoplasma Pneumoniae* (1-5% de los pacientes) y el herpes simple. Se han implicado más de 100 medicamentos como desencadenantes, aunque las sulfonamidas, los anticonvulsivantes y los antiinflamatorios no esteroideos son los más frecuentes. Incluso, también se ha señalado a los corticoesteroides como desencadenantes. El riesgo es mayor en los primeros dos meses de iniciado el medicamento. En el 50% de los casos no es posible identificar un agente etiológico desencadenante. Se han reportado casos recurrentes asociados con reactivación de herpes simple.

PATOGENIA

Los mecanismos patogénicos permanecen en parte desconocidos. Se produce apoptosis de queratinocitos, aunque el mecanismo no está dilucidado. Las teorías actuales son las siguientes:

- Alteración en el metabolismo de los medicamentos. En acetiladores lentos, con alteraciones del citocromo P450 o con déficit de glutatión, el metabolito se une de forma covalente a las proteínas y desencadena una respuesta inmune que ocasiona reacción cutánea adversa.
- Factores genéticos. De ha descrito aparición de casos familiares asociados a diversos haplotipos, sobre todo el HLA-B128. El HLA-B 1502 se ha encontrado en el 100% de los pacientes con síndrome de Stevens Johnson inducido por carbamazepina, pero solo en 3% de los tolerantes a la misma y en 8.6% de la población general.
- Mecanismos inmunitarios: numerosos estudios reportan autoanticuerpos contra desmoplaquina I y II. Estos antígenos son constituyentes de los desmosomas entre los queratinocitos. Los anticuerpos contribuyen a producir acantólisis, sin embargo no es claro si estos autoanticuerpos inician el daño o lo amplían.

El linfocito CD8+ reconoce el antígeno unido al complejo mayor de histocompatibilidad de clase I y se produce expansión clonal de los mismos. Un componente del linfocito T, conocido como granzima B, estaría implicado

en los fenómenos de apoptosis mediado por daño mitocondrial. La apoptosis masiva de queratinocitos no puede explicarse solo por la inducción de los linfocitos T. otro mecanismo de apoptosis seria la vía de los receptores de muerte celular, como el receptor del factor de necrosis tumoral. Estos receptores de membrana, unidos a sus correspondientes ligandos, activarían unas proteasas conocidas como caspasas efectoras de la apoptosis. La particularidad del síndrome de Stevens Johnson y la necrólisis epidérmica toxica es que esta vía se encuentra amplificada debido al aumento de dichos ligandos. Se ha propuesto como mecanismo patogénico central la unión de L fas, segregado por los propios queratinocitos a su receptor. También se ha considerado que la apoptosis puede ser inducida por el LFas soluble, secretado por los linfocitos y monocitos. Se han relacionado las concentraciones elevadas de LFas soluble con reacción más grave en pacientes con estos síndromes.

Se ha postulado que el FNT se produce en los queratinocitos en respuesta al ataque de los leucotrienos y la unión del mismo con su ligando tendría un efecto proapoptótico vía caspasas; pero también puede activar al factor nuclear piruvatocinasa, que tiene efecto antiapoptótico.

Los puntos clave para llegar al diagnóstico es integrar pródromo de infección respiratoria con fiebre, tos, rinorrea, malestar y cefalea, una instalación abrupta y simétrica de pápulas rojas, evolución de las lesiones a tiro al blanco o bulas con extensas áreas de piel denudada, afección de dos o más mucosas con presencia de erosiones y costras con duración de al menos 3 semanas.

MANIFESTACIONES CLINICAS

El periodo prodrómico varia de uno a 14 días y evoluciona con síntomas inespecíficos como fiebre, malestar general, dolor faríngeo, astenia cefalea, artralgias, mialgias, tos, vómito, diarrea y datos de infección viral. Después aparecen en forma súbita lesiones de piel y mucosas.

Las manifestaciones cutáneas pueden iniciar como maculas eritematosas redondas, con bordes precisos y halo blanquecino, en esta fase simulan picaduras de insecto o urticaria, aunque no desaparecen ni modifican su localización; por el contrario aumentan de tamaño y en 24 horas muestran cambios concéntricos de color. El centro se deprime, se vuelve blanquecino y violáceo, y se rodea de un anillo eritematoso. Puede aparecer un punto purpura central, una pequeña flictena de techo necrótico, o una necrosis central sin flictena, que se recubre de pequeña costra, por fuera se observan varios anillos concéntricos de diferentes tonalidades y relieves. Estas lesiones en "tiro al blanco" son más características del eritema multiforme menor, pero se encuentran en el síndrome de Stevens Johnson con tendencia a constituir grandes ampollas.

Las lesiones que se encuentran en estas reacciones severas de la piel son objetivos típicos con una forma redonda regular y un borde bien definido con al menos tres zonas concéntricas diferentes: un disco central purpúrico con o sin una ampolla, un anillo intermedio edematosa elevada y

un anillo exterior eritematosa. Por el contrario, los objetivos planteados atípicos presentes con sólo dos zonas y un borde mal definido, mientras que los objetivos planas atípicos se caracterizan por lesiones vesiculosas o ampollas en el centro, que puede ser confluyente (22)

Las lesiones aparecen sobre todo en cara, cuello y tronco, aunque no es infrecuente que se hallen en palmas y plantas (la piel cabelluda casi nunca se encuentra afectada). Tienen distribución simétrica, acral y centrípeta. Surgen en dorso de manos, pliegues inguinales y superficies extensoras de las extremidades y de ahí invaden superficies de flexión, cara y tronco.

Los labios desarrollan costras hemorrágicas con denudación de la mucosa y estomatitis grave. Se presenta conjuntivitis purulenta con fotofobia y formación de seudomembranas. Los párpados se adhieren entre sí, los genitales se encuentran afectados, dolorosos, eritematosos con erosiones y sangrado. Suelen encontrarse erosiones anales y con menor frecuencia afección de esófago, epitelio respiratorio y mucosa nasal. En niñas puede manifestarse vulvovaginitis grave con dolor.

Todo niño con síndrome de Stevens Johnson tiene dos mucosas involucradas, además de las lesiones cutáneas que pueden ser limitadas o extensas. Muchas veces el paciente está incapacitado para comer o beber líquidos, por lo que puede deshidratarse, suelen hallarse linfadenopatía, hepatomegalia y esplenomegalia, algunas veces artritis, artralgiyas y hepatitis. Casi nunca miocarditis, neumotórax, nefritis o sangrados gastrointestinales.

La evolución del eritema multiforme es larga y pueden aparecer nuevas lesiones entre 10 días y cuatro semanas con resolución en aproximadamente 6 semanas.

PRUEBAS DE LABORATORIO Y GABINETE

Además de las alteraciones de líquidos y electrolitos, pueden encontrarse otras anormalidades en los estudios de laboratorio, como elevación de la velocidad de sedimentación globular, leucocitosis en el 60%, eosinofilia en el 20%, anemia en el 15%, incremento de enzimas hepáticas en el 15%, leucopenia en el 10%, y proteinuria y hematuria microscópica en el 5%. La neutropenia es el signo de peor pronóstico.

HISTOPATOLOGIA

El patrón característico presenta queratinocitos necróticos en cualquiera de amplia difusión o de espesor total de necrosis de la epidermis. Vacuolización que conduce a ampollas subepidérmicas, se encuentra en la zona de la membrana basal. Son superficiales, a menudo perivasculares, con infiltrado linfohistiocitario, el cual se puede ver en la dermis superior. Si bien se observaron diversas cantidades de eosinófilos en el infiltrado de las biopsias de tejido de pacientes, otras investigaciones reportaron menos necrosis epidérmica, y más datos de inflamación, exocitosis (23).

Es de gran importancia en qué momento se toma la biopsia en relación con la aparición de la enfermedad y de que parte de la lesión. Una biopsia de la ampolla central de una lesión, típico de eritema multiforme (EM) puede revelar necrosis de espesor total, mientras que una biopsia del margen eritematoso de ampollas en SSJ / NET puede mostrar necrosis parcial. Por lo tanto, los hallazgos histopatológicos pueden distinguir SSJ / NET de otras enfermedades, pero no permiten la clara diferenciación entre SSJ / NET y EMM, (24).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial de SSJ puede variar con la presentación clínica y la magnitud del desprendimiento de la piel. En una etapa temprana de la enfermedad, presenta erupciones maculopapulares, los cuales pueden ser inducidos por drogas o virus, ambos tienen que ser considerados. También pueden presentar lesiones bucales y conjuntivitis; sin embargo, no como hemorrágica y erosiva como en SSJ. La diferenciación importante de EMM marcado por objetivos típicos se ha descrito anteriormente. Sin embargo, en los niños se pueden producir formas atípicas de EMM con lesiones objeto de una amplia difusión, pero bien delimitada y no confluentes, lo que hace el diagnóstico correcto más difícil (25)

En las etapas tempranas del Síndrome de Stevens Johnson, sobre todo cuando las lesiones de piel preceden a las de mucosas, los hallazgos cutáneos pueden ser similares al clásico eritema multiforme, al exantema morbiliforme viral o erupciones cutáneas por medicamentos. El involucro de las mucosas orienta al diagnóstico. La enfermedad de Kawasaki se confunde algunas veces con este síndrome, aunque en la primera los labios se encuentran enrojecidos e hinchados, pero no hay costras hemorrágicas y denudación de las mucosas como en el segundo. La conjuntivitis en la enfermedad de Kawasaki no es exudativa y las lesiones de la piel son maculas eritematosas y no se observan ampollas. El pénfigo para neoplásico es muy raro en niños, produce necrosis de los labios ojos y mucosa oral.

En una etapa posterior de la enfermedad, cuando las ampollas y desprendimiento de la piel ya están presentes, es de gran importancia para llevar a cabo rápidamente una histología Tzanck -test o criostato para obtener información sobre la capa epidérmica de la separación con el fin de excluir la posibilidad de presencia de escaldada por estafilococos. El síndrome de la piel. Aunque máculas purpúricas y lesiones diana no se ven en el síndrome de la piel escaldada por estafilococos y afectación de la mucosa raramente ocurre, el diagnóstico clínico siempre debe ser apoyado por la histología incluyendo examen histopatológico convencional (26)

TRATAMIENTO

Consideraciones terapéuticas Hasta la patogénesis de SSJ / NET está completamente resuelto, el tratamiento se basa en los medios no específicos y sintomáticos. Estos últimos son los más importantes para los pacientes con gran cantidad de desprendimiento de la piel requieren cuidados intensivos en unidades especializadas. Además, secuelas tales como estenosis de las membranas mucosas y simbléfaron, que pueden conducir a deterioro de larga duración, se debe prevenir (21).

Se debe suspender el fármaco que pudiera haber desencadenado la reacción, controlar en forma estricta la ingesta de líquidos y vigilar electrolitos (debe manejarse como paciente quemado).

Se debe realizar valoración oftalmológica urgente para evitar complicaciones.

Las heridas abiertas deben ser cultivadas cada 48 a 72 horas con el fin de detectar oportunamente infección.

Se recomienda evitar antibióticos profilácticos, están indicados cuando hay sospecha de sobre infección.

Se debe poner especial atención en las heridas, protegiendo las áreas de piel desnuda con antibióticos tópicos o petrolato. En algunos casos conviene la irrigación con solución salina. Algunos autores recomiendan desbridamiento quirúrgico, extenso para eliminar la piel necrótica, seguido de aplicación de gasas vaselinadas, hidrogeles, xenoinjertos porcinos, aloinjertos cutáneos criopreservados o análogos de colágena.

Se debe cuidar la mucosa bucal. Aunque es controversial, el uso de esteroides es el tratamiento clásico. En la literatura no existen ensayos clínicos aleatorizados, solo series de pacientes con resultados contradictorios. Algunos médicos justifican su uso en estadios tempranos, por tratarse de una reacción inmunológica. Sin embargo, los corticoides inducen baja regulación del factor nuclear kappa beta, que activa la transcripción de genes cuyos productos protegen a la célula de la apoptosis, es decir, son proapoptóticos. En fases avanzadas son nocivos, por aumentar el catabolismo proteico, el tiempo de cicatrización, la incidencia de infecciones o hemorragias digestivas y por enmascarar complicaciones sépticas. No se ha demostrado su eficacia para disminuir la mortalidad.

La inmunoglobulina intravenosa actúa en el receptor de Fas bloqueando su unión con el LFas e impidiendo así la apoptosis de los queratinocitos. Los factores inmunomoduladores de la IGIV interfieren en la activación del complemento y neutralización de las citosinas, provisión de anticuerpos antiidiotipos y efectos en la activación y diferenciación de los linfocitos ByT. Todos esos mecanismos favorecen a pacientes con reacciones cutáneas graves. Además, pueden disminuir las complicaciones infecciosas y fomentar la reposición de proteínas y fluidos que se pierden por daño en la piel. La dosis recomendada de IGIV es 1gr/kg administrado por 3 días, en el caso de medicamentos con vida media prolongada, puede haber recaídas al suspender la IGIV.

No puede determinarse el beneficio potencial del uso de IGIV en pacientes con síndrome de Stevens Johnson. Ya que no existe suficiente evidencia en la literatura.

La plasmaféresis ha resultado ser muy benéfica en algunos pacientes.

Otros medicamentos que no han demostrado por completo su eficacia en SSJ son talidomina, infliximab, ciclofosfamida y ciclosporina.

EVOLUCION

La mortalidad va del 1 al 5%. Las complicaciones más frecuentes son deshidratación, desequilibrio hidroelectrolítico, infecciones, cicatrizaciones con contracturas, secuelas oculares, neumonitis, neumotórax, sin olvidar su progresión a necrólisis epidérmica toxica.

SINDROME DE DRESS

El síndrome DRESS es una enfermedad rara, grave e inducida por drogas. Se caracteriza por una erupción polimorfa diseminada, fiebre y compromiso multiorgánico, es idiosincrásica y no guarda relación con la dosis (27).

También conocido como síndrome de hipersensibilidad inducido por drogas, DRESS es el acrónimo anglosajón de “reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos” (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), término acuñado por Bocquet et al (28)

La entidad fue descrita inicialmente en 1950 por Chaiken, quien informó del caso de un paciente que recibía tratamiento con anticomiciales (29)

INCIDENCIA

Se estima que la incidencia oscila de 1/1000 a 1/10,000 exposiciones medicamentosas (30). Es más común en adultos, sin predominio de género y se observa con mucha más frecuencia que el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), cuya incidencia es de 1.2-6 por millón de personas/año. El diagnóstico oportuno de DRESS es de suma importancia debido a que la tasa de mortalidad es de 10% a 20% y a menudo se requiere de una intervención específica.

Con todo, los pacientes pediátricos tienen un alto riesgo de desarrollar el síndrome DRESS debido a la mayor incidencia de convulsiones en la primera década de la vida (31)

PATOGENIA

Se han postulado diversas causas, como defectos de desintoxicación que producen metabolitos reactivos que actúan como haptenos y desencadenan una respuesta inmune específica contra el fármaco, mediada por linfocitos T.

Dado que la mayoría de la población adulta ha sido infectada por múltiples herpesvirus y todos los haplotipos HLA pueden unirse a metabolitos de drogas y péptidos haptenados, Camous *et al*/ proponen que la localización y orientación de la unión con los haptenos es un factor determinante para la susceptibilidad a DRESS o bien, que sólo algunos péptidos modificados por drogas son capaces de precipitar una respuesta a las células T (32).

Individuos con alteraciones en el sistema de desintoxicación están en mayor riesgo de DRESS/DIHS (33)

Los médicos deben evaluar interacciones farmacológicas, como la coadministración de lamotrigina y ácido valproico, puesto que aumenta el riesgo de síndrome DRESS, probablemente debido a la puesta en común de la glucuronidación (34).

También se ha propuesto que la reactivación del virus herpes humano tipo 6, puede ser un marcador diagnóstico para DRESS, aunque esto sólo se ha observado en contados informes de reciente publicación. El virus herpes humano tipo 7, virus Epstein Barr y citomegalovirus, pueden causar aumento de títulos de IgG anti- HHV – 6, pueden ser detectados en la segunda o tercera semana después de la aparición de la erupción. En Japón, la reactivación HHV-6 se considera un criterio diagnóstico del síndrome (35,36).

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

La biopsia de piel puede ayudar a confirmar el diagnóstico, aunque usualmente es inespecífica y sólo revela características acordes con una reacción medicamentosa, como espongiosis de epidermis, ocasionales queratinocitos apoptóticos, vacuolización basal focal e infiltrado linfocitario dérmico (37). Puede o no haber eosinófilos en dermis y en ocasiones se observa un infiltrado en banda con linfocitos atípicos que simula el epidermotropismo de micosis fungoides.

También es posible encontrar granulomas secundarios a la exposición farmacológica sostenida incluso después de la aparición de DRESS. La expansión de células T CD4 productoras de interferón y otras citocinas conducen al reclutamiento de macrófagos que, aunado a la exposición medicamentosa mantenida y la persistente liberación de citocinas, propicia la diferenciación de macrófagos en células epitelioides secretoras de factor de necrosis tumoral que, a su vez, se fusionan en células gigantes multinucleadas(38).

SIGNOS Y SINTOMAS

El síndrome se manifiesta entre 3 semanas y 3 meses después de administrar el fármaco responsable (39). Los síntomas iniciales son: fiebre (90-100% de los casos) elevada (38-40°C) que persiste días o semanas y erupción morbiliforme (87%), particularmente asociado con medicamentos anticomiciales (40)

La reacción cutánea consiste en una erupción morbiliforme tan similar a la que puede observarse en otras reacciones medicamentosas menos graves, que resultan indiferenciables. Las lesiones aparecen inicialmente en cara, tronco superior y extremidades superiores, progresando después hacia extremidades inferiores (90% de los casos) y en etapas tardías se disemina en piernas evolucionando en una erupción eritodérmica cuya severidad no refleja el compromiso de los órganos internos.

En 25% de los casos se observa inflamación de la cara con marcado compromiso periorbital e incluso, desfiguración facial. Al respecto, se ha sugerido que el edema de cara es un signo clínico importante que sugiere el diagnóstico de DRESS (41). Otros autores han descrito el exantema como una púrpura diseminada y pústulas faciales. El análisis de la erupción maculopapular revela infiltrados con acentuación folicular edematosa, y también puede haber vesículas manifestadas histológicamente como edema de dermis.

A diferencia de NET, no hay necrosis de la epidermis excepto en raros casos en que estas entidades son concomitantes, observándose pústulas perifoliculares pequeñas y no foliculares, cuyo aspecto es distinto del de la pustulosis exantematosa generalizada y no muestra predominio en pliegues cutáneos. También puede haber lesiones en diana atípicas. Con la evolución, la erupción se vuelve purpúrica y al final se observa una descamación generalizada de tipo folicular. Sin embargo, se ha descrito otra presentación que semeja una dermatitis exfoliativa con compromiso de mucosas (queilitis, erosiones en mucosa genital, faringitis y amígdalas hipertróficas con enantema) (40).

A menudo se detecta edema bilateral e infiltración de glándulas salivales con xerostomía, así como manifestaciones clínicas inespecíficas que incluyen síntomas gastrointestinales, vértigos, mareos, diplopía, visión borrosa y somnolencia.

Es común (70-75%) hallar linfadenopatía (tanto limitada a los nódulos linfáticos como generalizada) dolorosa, la cual se resuelve al interrumpir la administración del fármaco. Los nódulos linfáticos pueden revelar dos tipos distintivos de involucro: un patrón benigno de hiperplasia linfoide con arquitectura normal, y otra con obliteración de la arquitectura normal por un infiltrado polimorfo, compuesto de células atípicas, células plasmáticas, histiocitos y eosinófilos, y con áreas de necrosis, edema y figuras mitóticas, pero sin células de Reed-Sternberg o invasión capsular que, histológicamente, semeja un linfoma maligno (40).

HALLAZGOS DE LABORATORIO

El recuento sanguíneo celular muestra leucocitosis, eosinofilia (en el 30% de los casos) y linfocitos atípicos que se asemejan a los encontrados en la mononucleosis, que puede ser mal diagnosticados como infecciones virales de Epstein-Barr o enfermedades hematológicas. La linfopenia, leucopenia o leucocitosis se pueden encontrar días después de la aparición de los síntomas, la leucocitosis puede alcanzar 50,000 / mm³ y eosinofilia 20,000 / mm³, el último asociado con infiltración pulmonar y puede manifestarse de 1-2 semanas después de la aparición del síndrome, incluso cuando las enzimas hepáticas tienen retorno a los niveles normales (40).

Eosinofilia (92.1% de los casos), linfocitos atípicos (47.1%) y trombocitopenia (23.7%). Por lo menos un órgano se encuentra comprometido, comúnmente el hígado (100%), aunque otras complicaciones sistémicas incluyen: linfadenopatías (52.6%), renales (15.7%), pulmonares (2.6%) y musculares (2.6%) (42).

Los niveles de transaminasas se elevan 10 a 20 veces sobre sus valores normales, en tanto que el incremento de gamma GT y fosfatasa alcalina puede precipitar una hepatitis con fallo hepático.

ASOCIACION CON SINDROME HEMOFAGOCITICO

Rara vez se observa el síndrome hemofagocítico durante la evolución de DRESS, aparece por lo general dos semanas después del inicio de la erupción (43). Sin embargo, puede precipitarse por diversas causas, incluyendo infecciones virales (particularmente, Epstein-Barr), tumores malignos y/o enfermedades autoinmunes. Si esta entidad se presenta durante la evolución de DRESS, generalmente lo hace unas dos semanas después de iniciado la erupción, manifestándose como leucopenia y trombocitopenia con elevación concomitante de DHL. El aspirado de médula ósea revela figuras hemofagocíticas en un gran número de macrófagos (44).

COMPROMISO MULTIORGANICO

El compromiso multiorgánico involucra numerosos órganos y sistemas. Las complicaciones pueden incluir miocarditis/miositis, pericarditis, nefritis intersticial, granulomatosis necrosante y vasculitis renal, encefalitis o meningitis, colitis y tiroiditis. El compromiso multiorgánico es potencialmente mortal, casi siempre inicia 1-2 semanas después de la aparición de la erupción, y puede ser sintomático o asintomático (44).

Hígado se ve afectado en el 50-60 % de los pacientes, la presencia de la hepatitis con el aumento de los niveles de enzimas hepáticas es común, por lo general sin ictericia. Cuando se produce la ictericia que tiene un mal pronóstico y fallo hepático aumenta su mortalidad. La biopsia hepática muestra necrosis lobular y denso infiltrado inflamatorio con linfocitos y eosinófilos o granulomas. Colestasis y necrosis hepática pueden estar presentes. La infección activa del virus de la hepatitis B en estos pacientes se asocia con disfunción mayor hepática (45)

La afectación renal se produce en el 11% de los pacientes y por lo general se asocia con la ingesta de alopurinol, se manifiesta como un aumento de la creatinina sérica y urea, una disminución del aclaramiento de creatinina y la presencia de eosinófilos en el examen general de orina (46).

Aunque se ha sugerido que la afectación pulmonar es esporádica, quizá debido a que los cuadros leves no son informados, a menudo se observa neumonía intersticial con eosinofilia en pacientes con DRESS secundario al uso de minociclina (47). Otras complicaciones pulmonares incluyen neumonitis intersticial aguda, neumonía intersticial linfocítica y síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA).

La miocarditis puede instalarse desde el inicio del síndrome o hasta 40 días después de la presentación de síntomas, manifestándose como insuficiencia cardiaca, dolor torácico, taquicardia repentina, disnea, hipotensión. No obstante, algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos. El ecocardiograma revela disminución de la fracción de eyección y las radiografías de tórax muestran cardiomegalia, en tanto que el electrocardiograma presenta cambios inespecíficos en el segmento ST-T. Los estudios de laboratorio detectan, un incremento de enzimas como CPK y CK-MB, sin cambios en troponina-1. (48)

Las principales complicaciones neurológicas son meningitis y encefalitis. La meningoencefalitis ocurre de 2 a 4 semanas después de establecerse DRESS y puede ocasionar convulsiones, cefalea, trastornos del habla y coma (48)

La hemorragia gastrointestinal puede ser una complicación de inicio repentino, casi siempre secundaria a úlceras por citomegalovirus (CMV)

La tiroiditis autoinmune se ha identificado como una complicación a largo plazo.

Algunos informes de enfermedades y / o producción autoinmunes de auto-anticuerpos se han documentado, sobre todo en las personas más jóvenes que se presentaron DRESS meses o años atrás. Estas enfermedades autoinmunes incluyen diabetes mellitus tipo 1 , el lupus eritematoso sistémico , la tiroiditis de Hashimoto , enfermedad de Graves, tirotoxicosis , enteropatía , enfermedad injerto contra huésped , como lesiones , pénfigo , encefalitis límbica , el síndrome de la secreción de la hormona antidiurética inadecuada , rotura esplénica , colitis eosinofílica , enterocolitis letal , la esofagitis eosinofílica y miocarditis. Reactivación HHV-6 y la trombocitopenia son factores de mal pronóstico (49)

DIAGNOSTICO

El diagnóstico de DRESS es difícil debido al patrón eruptivo cutáneo y la variedad de órganos involucrados. En un esfuerzo para precisar el diagnóstico de DRESS, un sistema de puntuación ha sido desarrollado recientemente: el Registro de Reacciones Adversas Cutáneas Graves (RegiSCAR, por sus siglas en inglés), que califica DRESS como “negativo”, “posible”, “probable” o “definitivo”.

Luego de una revisión de la literatura, Cacoub et al. Demostraron que del total de casos DRESS documentados y valorados con RegiSCAR, la cuarta parte recibió la calificación de “negativo/posible”, mientras que la mayoría fue clasificada como “probable/definitivo” (88%). En contraste, sólo 63% de los casos publicados bajo otras denominaciones recibieron la calificación de “probable/definitivo”. Esto apunta a que la denominación DRESS se utiliza acertadamente en la literatura (50), (Cuadro 1).

Cuadro 1. Sistema de puntuación para clasificación de casos de DRESS como definitivo, probable, posible o negativo, de Kardaun et al.				
PUNTUACION	-1	0	1	2
Fiebre + 38.5	NO	SI		
Linfadenomegalia		NO	SI	
Eosinofilia			0.7-1.499X 10 ⁹	15X10 ⁹
Eosinofilia con leucocitos menores a 4000			10%- 19.9%	20%
Linfocitos atípicos		NO	SI	
% SC Rash cutáneo		NO	MAS DEL 50%	
Rash cutáneo sugerente de DRESS			SI	
Biopsia sugerente de DRESS		SI		
Involucro hepático		NO	SI	
Involucro renal		NO	SI	
Involucro musculo/corazón		NO	SI	
Involucro páncreas		NO	SI	
Involucro otros órganos		NO	SI	
Resolución mayor a 15 días	NO	SI		
Evaluación de otras causas potenciales ANA, hemocultivo, serología para VHA, VHB, VHC, clamidia, micoplasma, SI ninguna positiva y más de 3 Negativas			SI	
Puntuación final: menos de 2 negativo, 2-3 posible, 4-5 probable, más de 5 definitivo.				

DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES

Los diagnósticos diferenciales incluyen al síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), caracterizado por lesiones cutáneas en diana que afectan menos de 10% de la superficie corporal y comprometen las mucosas (90% de los casos). Su patogenia contempla infecciones, enfermedades sistémicas, agentes físicos, alimentos, vacunas y fármacos –con más de 100 medicamentos asociados en la literatura. El cuadro sintomático de DRESS y SJJ suele iniciar 2 a 6 semanas después de establecida la terapia medicamentosa, de allí la utilidad de los exámenes paraclínicos para determinar el origen de una dermatosis confusa.

Kawakami et al. Publicaron un caso de DRESS inducido por aspirina, indicada como parte del tratamiento para la enfermedad de Kawasaki (35)

Otros diagnósticos diferenciales a considerar son: linfoma, seudolinfoma medicamentoso, infecciones agudas del virus de Epstein-Barr, virus de hepatitis A y B, estreptococo, pustulosis aguda exantemática generalizada, enfermedad de Still y enfermedad de Kawasaki.

Tas et al. Han propuesto un esquema para diferenciar DRESS de otras entidades (Cuadro 2).

Cuadro 2. Síndrome DRESS: los diagnósticos diferenciales más comunes					
	DRESS	SSJ/NET	SINDROME HIPEREOSINOFILICO	ENFERMEDAD DE KAWASAKI	ENFERMEDAD DE STILL
Hallazgos cutáneos	Edema facial, erupción morbiliforme, dermatitis exfoliativa, ampollas tensas	Ampollas dianas atípicas, erosiones mucocutáneas	Urticaria, angioedema, erupción morbiliforme, pápulas infiltradas o nódulos	Congestión conjuntival, labios fisurados, lengua en fresa, eritema palmar, edema de manos, descamación periungueal, exantema polimorfo	Rash salmón
Eosinofilia	+	-	+	-	+/-
Linfocitos atípicos	+	-	+/-	-	-
Adenopatías	+	-	+	+	+
Hepatitis	+	+	+	+/-	+
Involucro a otros órganos	Dermatitis intersticial, neumonitis, carditis	Nefritis tubular, necrosis traqueo-bronquial	Carditis, neumonitis, encefalopatía, diarrea, vomito o dolor abdominal	Anomalías cardiovasculares, diarrea, vomito o dolor abdominal	Pleuritis, pericarditis

TRATAMIENTO

La suspensión inmediata del fármaco sospechoso es el único manejo indiscutible (51). Durante mucho tiempo, el tratamiento de DRESS se ha fundamentado en el uso de corticoesteroides sistémicos (prednisona o equivalente, en dosis igual o superior a 1-1.5 mg/kg/día), lo cual produce una mejoría importante de síntomas y parámetros de laboratorios, pero sólo varios días después de iniciada la terapia. Con base en los controles clínicos y de laboratorio, la dosis debe disminuir paulatinamente a lo largo de 6 a 8 semanas para prevenir la recurrencia de síntomas. Es importante señalar que la sintomatología puede recrudecer súbitamente con la suspensión accidental o la disminución precipitada de la dosis de esteroides. Shiohara et al. Recomiendan hospitalizar a todos los pacientes aun cuando el cuadro de presentación sea leve (52)

Si los síntomas no remiten o empeoran pese al uso de esteroides orales, puede recurrirse a pulsos de metilprednisolona (30mg/kg IV, durante 3 días), inmunoglobulina IV (IGIV), y plasmaféresis o bien, a una combinación de estas estrategias. No hay que olvidar que las terapias de inmunosupresión pueden incrementar el riesgo de complicaciones infecciosas y sepsis. Los casos leves pueden mejorar con sólo suspender el fármaco y establecer un tratamiento de soporte de algunas semanas, sin necesidad de utilizar esteroides; no obstante, se recomienda vigilar la función hepática y realizar exámenes pertinentes para descartar complicaciones en otros órganos como pulmones, tiroides y corazón.

Debe ponerse especial atención en una posible reactivación de CMV, sobre todo en pacientes con enfermedad severa, y valorar el uso de esteroides considerando la posible negatividad en cuanto a la interferencia con la carga viral.

Las dosis altas de IGIV compensan la menguada concentración de inmunoglobulinas en la sangre del paciente y la deficiente defensa inmunológica contra herpes tipo 6, y tienen un efecto antiinflamatorio que puede regular la respuesta inmunológica. Aunque el uso de IGIV en DRESS es meramente anecdótico, Santhamoonthy et al. Recomiendan esta inmunoglobulina como tratamiento de segunda línea cuando no se obtiene una respuesta temprana con el tratamiento corticoesteroides (32)

La literatura también describe el uso de ciclosporina como agente ahorrador de esteroides (27), así como dosis elevadas de N-acetilcisteína (400-800 mg/8 horas, 7-14 días), molécula que interviene en la desintoxicación de varios anticonvulsivantes e inhibe las respuestas inmunológicas implicadas en la patogenia de reacciones de hipersensibilidad. Sin embargo, los beneficios de la administración de N-acetilcisteína no han sido objeto de metaanálisis clínico, de modo que aún no existe una indicación precisa (53).

Otras medidas terapéuticas incluyen: antipiréticos para controlar la fiebre; esteroides tópicos para aliviar los síntomas cutáneos; y en la eventualidad de presentarse una dermatitis exfoliativa, el manejo es seguir los lineamientos adoptados para quemaduras: ambiente templado, corrección de trastornos electrolíticos, elevar el

consumo de calorías y prevenir la sepsis (51). El grupo de trabajo para reacciones medicamentosas de la Sociedad Francesa de Dermatología publicó un consenso experto para el abordaje terapéutico de DRESS/Síndrome de Hipersensibilidad Inducido por Drogas (DIHS):

- Sin signos de severidad: esteroides tópicos potentes, emolientes, antihistamínicos h1.
- Signos de severidad (transaminasas elevadas más de 5 veces su valor normal, compromiso renal, neumonía, hemofagocitosis, fallo cardiaco, etcétera): esteroides equivalentes a 1 mg/kg/día de prednisona, evaluación multidisciplinaria.
- Signos que ponen en peligro la vida (hemofagocitosis con fallo de médula ósea, encefalitis, hepatitis severa, fallo renal, fallo respiratorio): esteroides asociados con IGIV en dosis de 2 g/kg durante 5 días. IGIV debe administrarse siempre en asociación con esteroides.
- Signos de severidad y reactivación viral confirmada: Combinación de esteroides y antivirales (Ganciclovir) y/o IGIV.

PRONOSTICO

Pese al manejo oportuno con esteroides, la mortalidad del síndrome DRESS oscila entre 10% y 20% como consecuencia del compromiso multiorgánico; sin embargo, algunos autores han descrito una mejoría notable de los síntomas clínicos y hallazgos de laboratorio una vez establecido el tratamiento. Las enzimas hepáticas se reducirán significativamente 90 días después de iniciado el cuadro, en tanto que la eosinofilia podría comenzar a disminuir a partir del día 14.9 La literatura informa de casos que requirieron de trasplante hepático de emergencia 15 días después del diagnóstico de DRESS. Otras complicaciones a considerar incluyen reacciones secundarias del tratamiento, diabetes mellitus y síntomas psicóticos. Debe sospecharse DRESS ante la presencia de erupción morbiliforme, signos de compromiso hepático, fiebre, hipereosinofilia y linfadenopatía, y debido a su alta incidencia, es necesario descartar la participación de herpes tipo 6 y otros virus. Además de la inmediata suspensión del fármaco causante, la literatura incluye suficientes evidencias para implementar una terapia inicial con esteroides. No obstante, se ha postulado que su uso puede confundir las manifestaciones de DRESS con otras reacciones medicamentosas severas como SJJ o NET, entidades en que los esteroides no ofrecen beneficio alguno y de hecho, incrementan la morbilidad debido a las complicaciones infecciosas en pacientes que han perdido grandes extensiones de epitelio. El reconocimiento precoz de síndrome de DRESS y el medicamento reduce la mortalidad asociada; con el fin de reducir el riesgo de recaída de los médicos debe disminuir lentamente la dosis de esteroides, viendo siempre cuidadosamente la condición clínica del paciente, las enzimas hepáticas y recuento de eosinófilos periférica. Se recomienda la duración del tratamiento a ser al menos de 15 semanas (39).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las reacciones adversas graves a medicamentos con manifestaciones cutáneas tienen una incidencia baja, sin embargo es muy importante, diagnosticarlas y tratarlas oportunamente a fin de limitar el daño que pueden ocasionar.

Su diagnóstico oportuno y el tratamiento, son retrasados por la falta de conocimiento, lo que se traduce en el incremento en la mortalidad, en los días de estancia intrahospitalaria y otras complicaciones.

Por lo que el estudio de la evolución natural de la enfermedad para identificar las primeras manifestaciones es de suma importancia para establecer marcadores tempranos de gravedad e iniciar tratamiento oportuno.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la evolución natural de las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos con manifestaciones cutáneas en los pacientes del Hospital Infantil de México Federico Gómez?

JUSTIFICACIÓN

Los medicamentos son capaces de ocasionar reacciones adversas aun a dosis normalmente usadas en el hombre, siendo las más frecuentes los exantemas por medicamentos. Los mecanismos desencadenantes pueden ser inmunológicos y no inmunológicos. Las farmacodermias graves son el propósito de este estudio, pues no contamos con reportes de las mismas, intentamos describir ampliamente sus características clínicas, formas de presentación, medicamentos implicados, factores de riesgo.

Las complicaciones que presentan los pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves con manifestaciones cutáneas, se deben en gran medida al retraso en la atención médica al inicio de la enfermedad, por lo que la identificación de sus principales características en nuestro grupo de pacientes nos ayudara a ampliar nuestros diagnósticos diferenciales y mejorar nuestra comprensión acerca de la evolución natural de esta patología.

OBJETIVOS

OBJETIVO ESPECIFICO

Describir las características clínicas y de laboratorio de los cuadros de reacciones de hipersensibilidad a medicamentos con reacciones cutáneas, así como determinación de los factores asociados a presentarlas en pacientes de 0 a 18 años de edad.

OBJETIVOS GENERALES

Identificar las drogas que más frecuentemente producen farmacodermias graves con manifestaciones cutáneas, en sus diferentes formas clínicas y el porcentaje de formas graves y fatales.

Realizar una comparación clínica entre las manifestaciones del síndrome de DRESS y el síndrome de Stevens Johnson junto con necrólisis epidérmica tóxica.

HIPOTESIS

El uso frecuente de antibióticos, antiepilépticos y quimioterapéuticos en los pacientes con enfermedades crónicas terminales aumenta el riesgo de presentar reacciones graves adversas a medicamentos.

MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO: Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y analítico, que se llevó a cabo en el HIMFG, se realizó una revisión de expedientes de pacientes pediátricos que han presentado reacciones adversas a medicamentos graves con manifestaciones cutáneas del 2003-2013.

Se incluyeron en la base de datos los expedientes de pacientes en los que se diagnosticó una reacción adversa de origen medicamentoso con manifestaciones cutáneas agrupadas en 3 grupos, Síndrome de DRESS, Síndrome de Stevens Johnson y Necrólisis epidérmica tóxica, en un periodo de 10 años (2003-2013)

Se recopilaron 120 expedientes con los diagnósticos ya mencionados, además se incluyó en la búsqueda enfermedades inflamatorias no específicas de hígado, así como reacciones de hipersensibilidad, de estos expedientes, solo 40 cumplieron con los criterios de inclusión.

Población de estudio: se buscó expedientes de pacientes de 0 a 18 años de edad atendidos en consulta externa del servicio de inmunología y alergia, así como dermatología, pacientes hospitalizados, pacientes en terapia

intensiva del Hospital Infantil de México Federico Gómez en un periodo de 10 años (2003-2013) que cumplieran con los criterios de inclusión, entre ellos contar con el diagnóstico de farmacodermia grave con manifestaciones cutáneas.

Criterios de Inclusión de la Muestra

- Expedientes que cumplieran con los siguientes criterios: pacientes entre 0 y 18 años con diagnóstico de farmacodermia con manifestaciones cutáneas.

Criterios de Exclusión de la Muestra

- Expedientes de pacientes con diagnóstico de farmacodermia que inició a una edad mayor
- Expedientes de pacientes que no cuenten con diagnóstico de farmacodermia
- Expedientes incompletos.

PLAN DE ANALISIS ESTADISTICOS

Análisis univariado:

Se calcularon medidas de tendencia central y dispersión para las variables numéricas en escala continua, mientras que para las variables categóricas (incluyendo las dicotómicas) se calcularon frecuencias absolutas y relativas.

Análisis distribucional:

Se evaluó la distribución de las variables numéricas continuas mediante métodos gráficos y pruebas de hipótesis, para decidir el tipo de estadística inferencial a utilizar en la comparación de grupos.

Análisis inferencial:

La comparación de variables numéricas continuas entre grupos se realizó mediante la prueba U de Mann-Whitney, por no cumplirse el supuesto de normalidad en la distribución de los datos. Se utilizaron tablas de contingencia y la prueba χ^2 para evaluar la hipótesis de independencia entre variables categóricas.

Todos los procedimientos se realizaron con el programa (SPSS)

Se utilizara como procesador de texto Microsoft Word XP.

Para las variables nominales se realizaran frecuencias y porcentajes.

Para las variables numéricas se utilizara media y desviación estándar.

DESCRIPCION DE VARIABLES

VARIABLES INDEPENDIENTES	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición
Genero	Indica si el paciente es femenino o masculino	Asignamos valor numérico 1.Masculino 2.Femenino	Cuantitativa Numérica
Edad	Indica la edad del paciente en años, 1 a 18 años	Se expresa en años hasta los 18 años	Cuantitativa Numérica Ordinal
Grupo de edad	Indica la edad del paciente dividida por grupos	Se expresa en meses hasta los 18 años dividida por grupos de las mismas 1.0-36 meses 2.37-60 meses 3.61-84 meses 4.85-108meses 5.109-144meses 6.145 meses o más	Cuantitativa Numérica
IMC	Índice de masa corporal, indica estado nutricio del paciente	Se brinda valor numérico 0. Hipotrófico 1. Eutrófico 2. Hipertrófico	Cuantitativa Numérica
Diagnóstico de base	Indica el padecimiento previo del paciente	Se indica la patología de base	Cualitativa Nominal
Farmacodermia	Reacción adversa a medicamento presentada, grave 1.Síndrome de DRESS 2.Síndrome de Stevens Johnson 3.Necrosis epidérmica tóxica	Se asigna numero por patología 1. DRESS 2. SSJ 3. NET	Cuantitativa Numérica
Antecedente de atopia	Paciente que cuenta en su historia previa el antecedente de atopia	Se asigna valor numérico 1. Si 2. No	Cuantitativa Numérica
Antecedente de farmacodermia	Paciente que cuenta en su historia previa el antecedente de reacción adversa grave a medicamentos con manifestación cutánea	Se asigna valor numérico 1. Si 2. No	Cuantitativa Numérica
VARIABLES DEPENDIENTES			
Inicio de sintomatología	Inicio de síntomas previos al ingreso hospitalario en días	Se indica tiempo de evolución desde el primer síntoma en días	Cuantitativa Numérica Ordinal
Fármaco desencadenante	Medicamento utilizado previamente a presentar sintomatología	Se asigna valor numérico acorde a grupo de medicamento 1.antibioticos 2.antiionvulsivantes 3.AINES 4.Alopurinol 5.Aspirina 6.No identificado	Cuantitativa Numérica
Manifestaciones clínicas			
Exantema	Erupción en la piel propia de muchas reacciones alérgicas y enfermedades eruptivas	Se asigna valor numérico en caso de ser presentadas 1. Si 2. No	Numérica Cuantitativa

Vesículas	Lesión de contenido líquido, solevantada, circunscrita, de menos de 1 cm, con una cubierta que generalmente está a tensión. El contenido puede ser claro, turbio o hemorrágico.	Se asigna valor numérico en caso de ser presentadas 1. Si 2. No	Numérica Cuantitativa
Conjuntivitis	Es el proceso inflamatorio de la membrana conjuntiva	Se asigna valor numérico en caso de ser presentadas 1. Si 2. No	Numérica Cuantitativa
Linfadenopatía	Trastorno inespecífico de los ganglios linfáticos, caracterizado por aumento de volumen, acompañado de signos de inflamación	Se asigna valor numérico en caso de ser presentadas 1. Si 2. No	Numérica Cuantitativa
fiebre	Incremento de la temperatura corporal por arriba de los 38 grados centígrados	Se asigna valor numérico en caso de ser presentadas 1. Si 2. No	Numérica Cuantitativa
Pancreatitis	Inflamación de la glándula pancreática acompañada de incremento en sus enzimas	Se asigna valor numérico en caso de ser presentadas 1. Si 2. No	Numérica Cuantitativa
Mucositis	Inflamación y pérdida de la continuidad de las membranas reproductoras del revestimiento del tracto gastrointestinal	Se asigna valor numérico en caso de ser presentadas 1. Si 2. No	Numérica Cuantitativa
Descamación	Desprendimiento y pérdida de la capa superficial de la epidermis, la piel desprendida se llama escama	Se asigna valor numérico en caso de ser presentadas 1. Si 2. No	Numérica Cuantitativa
Daño en musculo/corazón	Se refiere al daño a nivel cardiovascular manifestado como incremento de enzimas cardíacas	Se asigna valor numérico en caso de ser presentadas 1. Si 2. No	Numérica Cuantitativa
Síntomas gastrointestinales	Se refiere a cualquier síntoma a nivel gastrointestinal agregado (nausea, vómito, diarrea, constipación)	Se asigna valor numérico en caso de ser presentadas 1. Si 2. No	Numérica Cuantitativa
Insuficiencia renal	Se refiere al daño renal manifestado como incremento en azoados, reportado en el expediente médico	Se asigna valor numérico en caso de ser presentadas 1. Si 2. No	Numérica Cuantitativa
Daño hepático	Se refiere al daño en hígado manifestado con incremento en pruebas de función hepática	Se asigna valor numérico en caso de ser presentadas 1. Si 2. No	Numérica Cuantitativa
Laboratorio			
Hemoglobina	Compuesto complejo de proteínas y hierro presente en los glóbulos rojos de la sangre. Su función es transportar el oxígeno	Gr/dl	Cuantitativa Numérica
Hematocrito	Porcentaje del volumen total de la sangre formada por glóbulos rojos	%	Cuantitativa Numérica

Leucocitos	Conjunto heterogéneo de células sanguíneas, efectores de la respuesta inmunitaria	$\times 10^3 \text{mm}^3$	Cuantitativa Numérica
Neutrófilos	También denominados polimorfonucleares, son glóbulos blancos de tipo granulocito. Miden de 8.5 a 10 μm , representan 45-75%	$\times 10^3 \text{mm}^3$	Cuantitativa Numérica
Linfocitos	Leucocito de pequeño tamaño y núcleo redondeado que normalmente está presente en la sangre y en los tejidos linfáticos; función inmunitaria	$\times 10^3 \text{mm}^3$	Cuantitativa Numérica
Linfocitos atípicos	Son linfocitos que han aumentado mucho de tamaño como consecuencia de una estimulación antigénica (< 30 μm de diámetro). El núcleo está menos aglomerado que los linfocitos normales con una forma ovalada y una profunda hendidura	$\times 10^3 \text{mm}^3$	Cuantitativa
Eosinófilos	Célula fagocitaria del sistema inmunológico que elimina los complejos antígeno-anticuerpo y que por su capacidad citotóxica tiene una función de defensa ante los microorganismos no fagocitables, como los parásitos	$\times 10^3 \text{mm}^3$	Numérica
Plaquetas	Son fragmentos citoplasmáticos pequeños, irregulares y carentes de núcleo, con una importante función a nivel de la coagulación	$\times 10^3 \text{mm}^3$	Cuantitativa Numérica
AST/TGO	La transaminasa glutámico oxalacética es una enzima con gran concentración en el corazón, en el hígado y los músculos.	U/L	Cuantitativa Numérica
ALT/TGP	La transaminasa GPT es una enzima con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón los músculos	U/L	Cuantitativa Numérica
GGT	La gamma glutamil transpeptidasa es una enzima hepática, marcador importante de enfermedad a este nivel	U/L	Cuantitativa Numérica
BT	Es la suma de bilirrubina directa y bilirrubina indirecta	Mg/dl	Cuantitativa Numérica
BD	También llamada conjugada, se encuentra unida con ácido glucurónico, para luego ser acumulada en la vesícula biliar y constituir parte de la bilis, para su posterior eliminación	Mg/dl	Cuantitativa Numérica
BI	Se encuentra unida a la albúmina ya que aún no se ha	Mg/dl	Cuantitativa Numérica

	unido a ácido glucurónico, en el hígado para su eliminación, también llamada no conjugada		
Tratamiento			
Gammaglobulina	Proteína del plasma sanguíneo del grupo de las inmunoglobulinas que actúa como anticuerpo, antibacteriano y vírico.	Se asigna un valor numérico 1. Si 2. No	Cuantitativa Numérica
Plasmaféresis	La plasmaféresis es un método mediante el cual se extrae completamente la sangre del cuerpo y se procesa de forma que los glóbulos blancos y rojos se separen del plasma.	Se asigna un valor numérico 1. Si 2. No	Cuantitativa Numérica
Corticoterapia	Medicamentos que tienen efectos sobre las reacciones metabólicas en el cuerpo, un efecto anti inflamatorio e inmunosupresor	Se asigna un valor numérico 1. Si 2. No	Cuantitativa Numérica
Antihistamínicos	Fármacos que tienen como finalidad reducir o eliminar los efectos de las alergias, al actuar bloqueando la acción de la histamina, a través del bloqueo de sus receptores	Se asigna un valor numérico 1. Si 2. No	Cuantitativa Numérica
Diagnostico			
Realización de biopsia cutánea	Indica si se llevó a cabo el estudio histopatológico para corroborar diagnóstico	Se asigna un valor numérico 1. Si 2. No	Cuantitativa Numérica
Biopsia positiva	Estudio patológico, que confirma el diagnóstico por medio del análisis de tejido	Se asigna un valor numérico 1. Si 2. No	Cuantitativa Numérica
Complicaciones			
Infección viral	Se refiere a la documentación de infección viral agregada durante la estancia intrahospitalaria	Se asigna valor numérico 1. Si 2. No	Cuantitativa Numérica
Sepsis	Se refiere a la presencia de sobreinfección bacteriana durante la estancia intrahospitalaria	Se asigna valor numérico 1. Si 2. No	Cuantitativa Numérica
Días de internamiento en UTIP	Se refiere a la cantidad de días que requirió el paciente de manejo intensivo	Indica el número de días que el paciente requirió manejo en UTIP	Cuantitativa Numérica Ordinal
Días de hospitalización	Cantidad de días en total de todo el proceso patológico	Indica el número de días que el paciente permaneció hospitalizado	Cuantitativa Numérica Ordinal
Defunción	Se refiere a los pacientes que perdieron la vida	Se asigna valor numérico 1. Si 2. No	Cuantitativa Numérica
Año de presentación	Año en el que se presentaron los casos reportados	Número de casos por año	Cuantitativa Numérica Ordinal

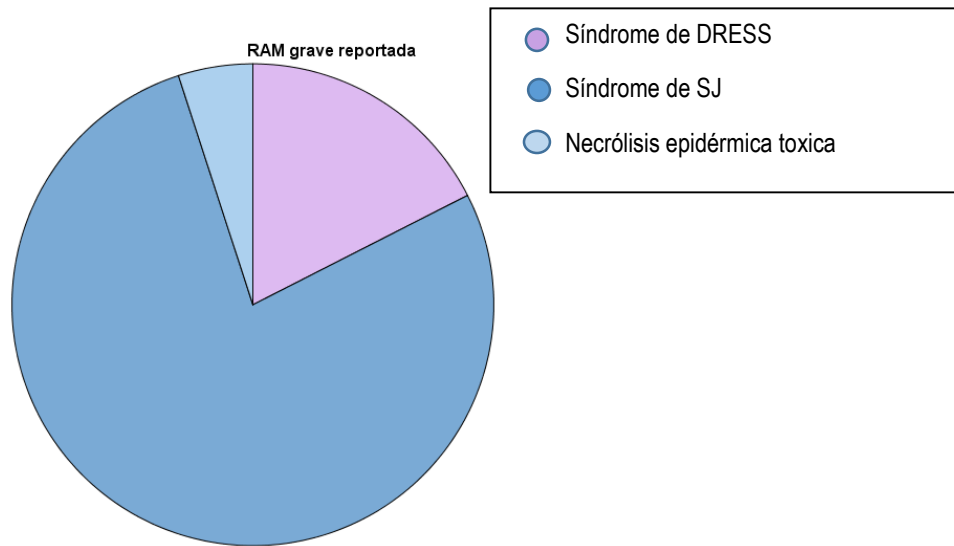
RESULTADOS

En el estudio llevado a cabo en el hospital Infantil de México Federico Gómez, que comprendió un periodo de 10 años, del 2003 al 2013, se reportaron un total de 40 casos de reacciones adversas a medicamentos graves con manifestaciones cutáneas, acorde a los criterios de inclusión y exclusión, agrupándolas en 3 variantes clínicas.

El síndrome de DRESS, de los cuales se reportaron 7 casos (17.5%), Síndrome de Stevens Johnson 31 casos (77.5%), necrólisis epidérmica toxica 2 casos (5%). Ver gráfico 1.

Tomando en cuenta que SSJ y NET son dos espectros diferentes de la misma enfermedad lo agrupamos en una sola variable, para poder así, realizar las comparaciones entre esta y el síndrome de DRESS.

Gráfico 1. Número de casos de síndrome de DRESS, SSJ y NET reportados. n=40



Características demográficas

La edad de presentación de este grupo de farmacodermias tiene una media entre 11.29 años para DRESS y 6.97 años para SSJ y NET.

Se evidencio que en cuanto al género, los pacientes femeninos presentaron un mayor número farmacodermias.

En cuanto a los antecedentes de atopia y de farmacodermia previas al internamiento, se encontraron valores estadísticamente no significativos en los pacientes. Ver tabla 1.

Tabla 1. Características demográficas comparativas entre síndrome de DREES y SSJ/NET

<i>Variables demográficas</i>	<i>DRESS n=7</i>	<i>SSJ Y NET n=33</i>	<i>Valor p</i>
<i>Edad</i>	11.29 (6.047%)	6.97 (3.845%)	0.10
<i>Género</i>	4(57.9%)	17 (51.5%)	1
<i>Antecedente de atopía</i>	1 (4.3%)	2 (6.1%)	0.584
<i>Antecedente de farmacodermia</i>	2 (28.6%)	5 (15.2%)	0.584

Como es bien sabido, la desnutrición es considerada una alteración a nivel inmunológico que predispone a los pacientes a diversas patologías, se buscó relación entre el estado nutricional y la presentación de farmacodermias, sin embargo la mayoría de los pacientes se clasificaron como eutróficos, es decir sin desnutrición. Ver tabla 2.

Tabla 2. Clasificación del estado nutricional entre síndrome de DREES y SSJ/NET

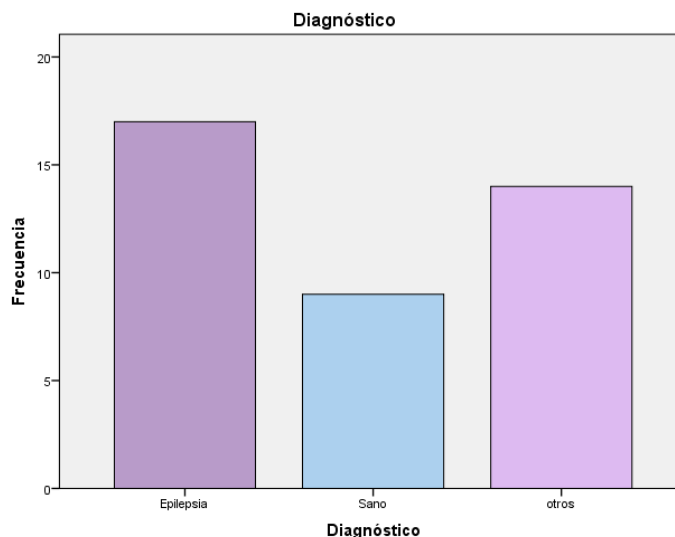
<i>Estado nutricional</i>	<i>DRESS n=7</i>	<i>SSJ Y NET n=33</i>	<i>Valor p</i>
<i>Hipotrófico</i>	1 (14.3%)	12 (36.4%)	0.495
<i>Eutrófico</i>	6 (85.7%)	20 (60.6%)	
<i>Hipertrófico</i>	0 (0%)	1 (3%)	

Presentación clínica

Las patologías de base de nuestros pacientes, constituyen una gama heterogénea, por lo que, estos diagnósticos se agruparon en tres grupos, número 1, pacientes con algún tipo de epilepsia, número 2, pacientes sanos, número 3 otras diversas patologías, entre ellas patología oncológica como leucemia mieloide aguda, linfoma anaplásico, linfoma no Hodgkin, patología neurológica diferente a la epilepsia, como trastorno de déficit de la atención, autismo, neurofibromatosis, parálisis cerebral infantil, infecciones, entre otras. El diagnóstico de base más reportado fue epilepsia, seguido de pacientes sanos en ambos grupos de farmacodermias.

Ver gráfico 2.

Grafico 2. Diagnósticos de base más frecuentemente reportados, n=40.



En cuanto al tiempo del inicio de sintomatología a la búsqueda de atención médica se encuentra un lapso entre 4 a 14 días en ambas variables, lo cual evidencia el inicio insidioso de la sintomatología, descartando eventos súbitos.

La presencia de vesículas como lesión dérmica primaria se reportó en ambos grupos, con predominio en SSJ y NET, lo cual es esperado acorde a la literatura.

La presencia de exantema es evidente en todos los casos, con las diferencias clínicas correspondientes a su patología de base, es un síntoma importante, sin embargo, inespecífico.

La afectación oftálmica caracterizada por conjuntivitis en sus diversos grados, están presentes en ambas patologías, con predominio mayor en SSJ y NET, siendo estadísticamente significativa.

La linfadenopatía, característica esencial y parte de los criterios diagnósticos del síndrome de DRESS, se encontró en todos los pacientes, también se presentó en un número importante de pacientes con SSJ y NET.

La fiebre se encontró presente en una parte importante de los casos, cabe mencionar que, posteriormente, en alguna parte del internamiento el 100% presentó este síntoma.

La afectación a nivel pancreático manifestada como incremento de las enzimas, tres veces su valor normal no se evidencia en síndrome de DRESS, sin embargo en SSJ y NET se encontraron 6 casos (18.2%)

La mucositis como síntoma cardinal del SSJ y NET se evidenció en 97% de estos casos, siendo estadísticamente significativa, a comparación de un 42.9% de síndrome de DRESS. Las alteraciones a nivel gastrointestinal, son inespecíficas, pueden acompañar a la mucositis, o presentarse de manera independiente.

La descamación se presentó en todos los casos de síndrome de DRESS, siendo estadísticamente significativa, corroborándose como criterio esencial del diagnóstico de esta farmacodermia, y en un pequeño porcentaje se presentó en el grupo de SSJ y NET.

La afectación de músculo y corazón, manifestado como incremento de sus enzimas, es muy rara, en esta revisión, solo 1 caso (3%) en los pacientes del grupo de SSJ y NET.

El daño renal considerado por incremento de azoados, se reporta en ambos grupos de pacientes sin ser estadísticamente significativo.

El daño hepático, caracterizado por incremento de bilirrubinas, incremento de transaminasas y GGT se evidencio con predominio en síndrome de DRESS, los cuales son estadísticamente significativos pues tienen una clara asociación, a esta farmacodermia. Ver tabla 3.

Tabla 3. Número de días de inicio de síntomas previo a su ingreso hospitalario y variables clínicas presentadas. Comparación entre síndrome de DRESS y SSJ/NET

<i>Variables clínicas</i>	<i>DRESS n=7</i>	<i>SSJ Y NET n=33</i>	<i>Valor p</i>
<i>Inicio de síntomas previo a ingreso</i>	14 (12.39%)	4.94 (3.23%)	0.145
<i>Vesículas</i>	1 (14.3%)	23 (69.7%)	0.011
<i>Exantema</i>	7 (100%)	33 (100%)	
<i>Afectación oftálmica</i>	4 (57.1%)	31 (93.9%)	0.03
<i>Linfadenopatía</i>	7 (100%)	20 (60.6%)	0.074
<i>Fiebre</i>	6 (85.7%)	30 (90.9%)	0.552
<i>Afectación pancreática</i>	0 (0%)	6 (18.2%)	0.567
<i>Afectación mucosa</i>	3 (42.9%)	32 (97%)	0.002
<i>Descamación</i>	7 (100%)	9 (27.3%)	0.001
<i>Afectación musculo/corazón</i>	0 (0%)	1(3%)	1
<i>Alteración gastrointestinal</i>	5 (71.4%)	25 (75.8%)	1
<i>Daño renal</i>	3 (42.9%)	7 (21.2%)	0.338
<i>Daño hepático</i>	6 (85.7%)	12 (36.4%)	0.033
<i>Realización de biopsia</i>	2 (28.6%)	10 (30.3%)	1
<i>Biopsia positiva</i>	1 (14.3%)	9 (27.3%)	0.656

Diagnóstico

La confirmación del diagnóstico mediante estudio histopatológico, se llevó a cabo en un porcentaje pequeño de los casos.

Laboratorios

Utilizamos la hemoglobina como indicador de anemia, se obtuvo una media normal en cuanto a los parámetros ya establecidos, así como del hematocrito. Los neutrófilos no nos ofrecen información relevante que coincida con ambos grupos de patologías. Por otro lado encontramos incremento en los eosinófilos, su presencia es estadísticamente significativa en el grupo de síndrome de DRESS. Los linfocitos atípicos no son constantes, presentes en un porcentaje pequeño de la muestra.

En cuanto a las plaquetas no se evidencia alteración, la media se encuentra en parámetros normales.

En cuanto a las pruebas de función hepática, se aprecia un incremento en las transaminasas, la GGT presente con predominio en pacientes con síndrome de DRESS, las bilirrubinas con incremento discreto, predominando en pacientes con dicho síndrome. Ver tabla 4.

Tabla 4. Parámetros de laboratorio asociados a farmacodermias. Comparación entre síndrome de DRESS y SSJ/NET

<i>Variables</i>	<i>DRESS n=7</i>	<i>SSJ Y NET n=33</i>	<i>Valor p</i>
<i>Hemoglobina</i>	11.54 (3.075)	12.86 (2.270)	0.130
<i>Hematocrito</i>	34.11(8.608)	38.03 (6.706)	0.121
<i>Leucocitos</i>	17385(11082)	13389 (24177)	0.102
<i>Neutrófilos</i>	34.42 (24.91)	44.06 (20.60)	0.170
<i>Linfocitos</i>	34.28 (20.23)	29.58 (17.05)	0.577
<i>Eosinófilos</i>	15.57 (12.12)	4.15 (12.26)	0.001
<i>Linfocitos atípicos</i>	1.85 (0.37)	1.96 (0.17)	0.220
<i>Plaquetas</i>	168857(73356)	266757 (149282)	0.084
<i>TGO/AST</i>	123.42(151.19)	64.69(58.14)	0.521
<i>TGP/ALT</i>	261 (355)	64.60 (66.60)	0.101
<i>GGT</i>	170.66 (365.45)	21.92 (28.62)	0.428
<i>BT</i>	1.78 (1.71)	0.54 (0.74)	0.013
<i>BD</i>	6.60 (13.89)	0.31 (0.67)	0.003
<i>BI</i>	0.59 (0.49)	0.31 (0.17)	0.121

Fármaco desencadenante

Tomamos en cuenta 7 grupos dentro de una variable, para definir solo de manera global el tipo de medicamento más frecuentemente asociado a la aparición de estos síndromes de hipersensibilidad, los fármacos antiepilépticos, base principal del tratamiento de diferentes tipos de crisis convulsivas, fueron los reportados con mayor frecuencia, en ambas variables, seguido de antibióticos, posteriormente obedece a un grupo heterogéneo de fármacos. Se reportan 3 casos secundarios a antineoplásicos, sin embargo, debido a que estos pacientes toman diversos medicamentos, no se levanto índice de sospecha por alguno específico.

Ver gráfico 3. Ver tabla 5.

Gráfico 3. Fármacos implicados en desarrollar síndrome de DRESS y SSJ/NET.

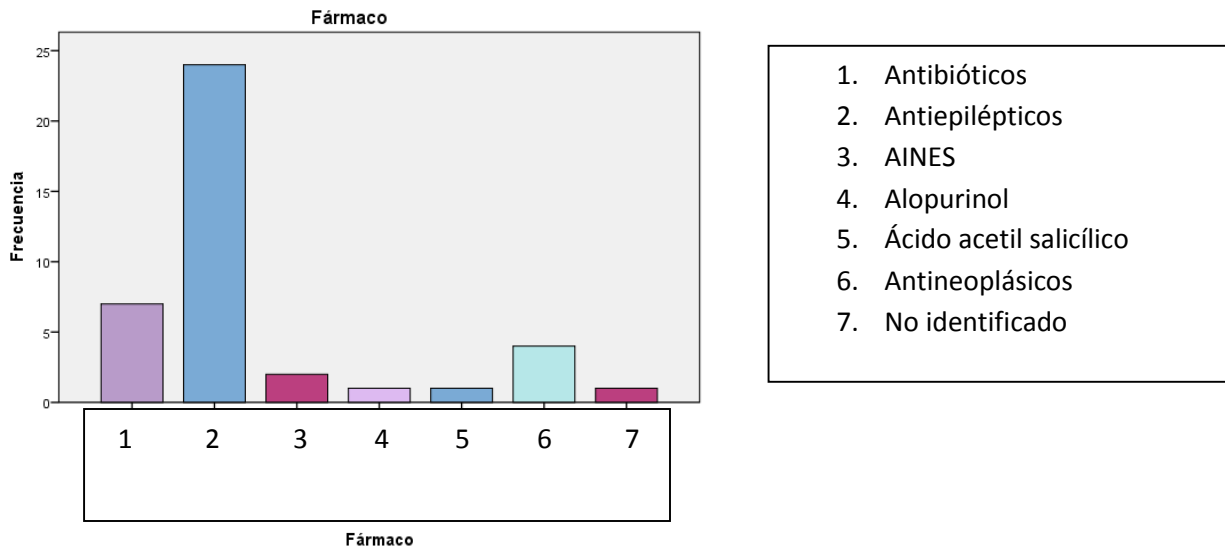


Tabla 5. Comparación de fármacos entre síndrome de DRESS y SSJ/NET

Fármaco	DRESS	SSJ/NET	valor p
Antiepiléptico	3 (42.9%)	21 (63.6%)	0.114
Antibiótico	2(28.6%)	5 (15.2%)	
AINES	0 (0%)	2 (6.1%)	
Alopurinol	1 (14.3%)	1 (3%)	
Ácido acetilsalicílico	1 (14.3%)	0 (0%)	
Antineoplásicos	0 (0%)	3(9.1%)	
No identificado	0 (0%)	1 (3%)	

Tratamiento

Los antihistamínicos son el pilar del manejo sintomático en las farmacodermias, la administración de gammaglobulina tiene relevancia en ambos grupos analizados, la corticoterapia fue utilizada en los tres síndromes analizados, sin embargo no es indicación en SSJ y NET. La plasmaféresis, aunque esta descrita en la literatura como tratamiento, en estos pacientes no se llevó a cabo. Ver tabla 6.

Tabla 6. Tratamiento empleado en farmacodermias. Comparación entre síndrome de DREES y SSJ/NET

Tratamiento	DRESS n=7	SSJ Y NET n=33	Valor p
<i>Variable</i>	DRESS	SSJ Y NET	Valor p
<i>Cortico terapia</i>	5 (71.4%)	10 (30.3%)	0.081
<i>Gammaglobulina</i>	5 (71.4%)	24 (72.7%)	1
<i>Antihistamínicos</i>	7 (100%)	33 (100%)	
<i>Plasmaféresis</i>	0 (0%)	0 (0%)	

Evolución

Los pacientes hospitalizados tienen alto riesgo de sobreinfección bacteriana y viral, las cuales incrementan las comorbilidades, en ambos grupos se presentaron estas complicaciones, más frecuentemente en el SSJ y NET.

El tiempo de hospitalización desde el inicio de sintomatología hasta el egreso del paciente fue una media de 20.43 días para DRESS y 17.91 para SSJ y NET, un porcentaje estadísticamente no significativo requirió manejo intensivo en UTIP. Se reportaron 3 defunciones en pacientes con SSJ y NET, que agravaron la condición clínica por múltiples complicaciones. Ver tabla 7.

Tabla 7. Evolución de los pacientes, complicaciones, casos de defunción, días de estancia en UTIP y tiempo de resolución del cuadro. Comparación entre síndrome de DRESS y SSJ/NET.

Evolución	DRESS n=7	SSJ Y NET n=33	Valor p
<i>Infección Viral</i>	0 (0%)	3(9.1%)	1
<i>Sepsis</i>	4 (57.1%)	20 (60.6%)	1
<i>Defunción</i>	0 (0%)	3 (9.1%)	1
<i>Días en UTIP</i>	5.71 (6.13)	4.58 (6.87)	0.453
<i>Tiempo de resolución</i>	20.43 (10.62)	17.91 (13.18)	0.261

DISCUSIÓN

En este estudio buscamos las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos con manifestaciones cutáneas, agrupadas en tres grupos, encontramos en total 40 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión,

El síndrome de DRESS, SSJ y NET representan una reacción de hipersensibilidad, idiosincrática y no muestran relación con las dosis (8).

En cuanto a los factores demográficos, se logró identificar un predominio de casos en pacientes de sexo femenino, sin embargo comparado a la literatura no existe un predominio de género. La edad con mayor porcentaje de presentación de casos son pacientes en edad preescolar y escolar.

Se encuentra descrito como factor de riesgo la presencia de antecedente de atopia, así como de una farmacodermia previa, en nuestros pacientes estos antecedentes se presentaron en la minoría de los casos.

El estado nutricional de nuestros casos es adecuado, por lo cual, no los consideramos factor de riesgo.

La patogenia no se conoce con exactitud y se plantea que se debe a un exceso de metabolitos tóxicos originados por alteraciones genéticas o medioambientales en la vía de detoxificación farmacológica. Varios son los fármacos implicados, los más frecuentes son los anticonvulsivantes aromáticos (carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y lamotrigina) aunque también está descrito por anticonvulsivantes no aromáticos como el valproato de sodio(8) , acorde a la literatura, nuestros resultados coinciden, siendo los anticonvulsivantes los medicamentos que más frecuentemente causaron reacciones de hipersensibilidad graves, seguido por los antibióticos.

También las infecciones juegan un papel importante en la patogenia de estos síndromes, en la literatura ya se encuentra documentada la infección por el virus herpes humano, otras que podrían estar implicadas, son la infección por VIH, CMV, VEB, se cree que estos podrían intervenir con las enzimas responsables de la detoxificación, en nuestros casos un porcentaje estadísticamente no significativo se documentó la presencia de infección viral.

Las manifestaciones clínicas del síndrome de DRESS, acorde a la literatura se producen entre las 2 a 8 semanas luego del inicio de la droga, con una media de 3 semanas, en individuos previamente sensibilizados se desarrolla más tempranamente, a diferencia del SSJ o NET, donde los síntomas se presentan en un lapso menor de tiempo.

El primer signo que aparece en DRESS es la fiebre, acompañada de síntomas inespecíficos, la afectación visceral es característica, pero de presentación más tardía. Con respecto a las manifestaciones de la piel, el exantema es maculopapular y pruriginoso, comienza en la parte superior del cuerpo y luego se extiende caudalmente, la afectación de mucosas es poco frecuente, a diferencia del SSJ o NET donde la mayor parte

de los pacientes cuentan con afección a este nivel, en nuestro reporte, la mucositis y la conjuntivitis fueron estadísticamente significativas para SSJ/NET, la cual presenta diversos grados de gravedad, desde daño transitorio en la conjuntiva hasta la formación de pseudomembranas que pueden comprometer la visión.

En el síndrome de DRESS, las manifestaciones extra cutáneas están descritas en la literatura y forman parte de su definición.

En cuanto a la afectación visceral, el órgano más frecuentemente afectado es el hígado, la mortalidad está directamente relacionada con este compromiso, la afectación hepática va desde un leve incremento de las enzimas hepáticas hasta una hepatitis toxica aguda que puede evolucionar a necrosis. En este estudio el incremento de enzimas hepáticas está relacionado en mayor proporción con síndrome de DRESS.

En los laboratorios, como afectación hematológica podemos encontrar anemia, linfopenia, eosinofilia marcada hasta en un 70% de los pacientes. Nuestros resultados arrojan que efectivamente, la eosinofilia está asociada directamente con los pacientes que presentan síndrome de DRESS confirmando una relación estrecha a las alteraciones del sistema inmunológico.

La afectación renal es poco frecuente, en nuestro reporte estadísticamente no significativo. Cuando se presenta, está caracterizado por incremento de creatinina, hematuria, proteinuria, oliguria y puede evolucionar a insuficiencia renal aguda.

En el SSJ aparece una erupción diseminada de maculas rojas oscuras, con centro necrótico, compromiso de mucosas, y en ocasiones áreas de necrosis epidérmica. En la NET hay discretas maculas rojas alrededor de extensas áreas de necrosis. Las similitudes en los hallazgos histopatológicos y las drogas responsables sugieren que estas dos condiciones son parte del mismo cuadro.

Los pacientes pueden iniciar con un cuadro de SSJ que evoluciona en días a NET. En ambos cuadros el 90% de los pacientes tiene compromiso de mucosas en donde la erosión y el dolor altera la alimentación, hay disuria, fotofobia, puede haber compromiso del tracto gastrointestinal, tráquea, y bronquios, aumentando la mortalidad. El compromiso ocular es importante, el 85% de los pacientes presenta lesiones oculares que van desde hiperemia hasta la formación pseudomembranas (9).

Las complicaciones que pueden presentar los pacientes con SSJ/NET, son acorde a la extensión del cuadro y la pérdida proporcional de las superficies cutáneas, la colonización e infección bacteriana, pérdida transepidérmica de líquidos, desequilibrio hidroelectrolítico y la insuficiencia renal aguda, son complicaciones graves y frecuentes, las cuales requieren manejo intensivo, en los casos analizados para este estudio se reportó una media de 5.71 días de estancia en UTIP, para pacientes con diagnóstico de síndrome de DRESS y 4.58 días para SSJ/NET.

En cuanto al estudio histopatológico de la piel, no es específico y requiere correlación clínica. El patrón característico de SSJ presenta queratinocitos necróticos, vacuolización que conduce a ampollas subepidérmicas, con infiltrado linfocitario, a diferencia del síndrome de DRESS donde se presenta espongiosis de epidermis, queratinocitos apoptóticos, vacuolización basal focal e infiltrado linfocitario dérmico, puede o no haber eosinófilos en dermis, en ocasiones se observa un infiltrado en banda con linfocitos atípicos que simula el epidermotropismo de micosis fungoides.

En cuanto a la terapéutica, lo principal es el reconocimiento temprano y la suspensión inmediata del fármaco responsable, para evitar la progresión del cuadro, la mortalidad aumenta si el fármaco no se retira a tiempo.

En un paciente epiléptico que desarrolla DRESS o SSJ por anticonvulsivantes, está contraindicada la administración de anticonvulsivantes del mismo grupo químico, Ya que existe sensibilidad cruzada a estos (8)

Para el manejo terapéutico de las lesiones cutáneas están indicados los corticoides tópicos de mediana potencia y emolientes.

En el caso del síndrome de DRESS, el uso de corticoides sistémicos se reserva para los casos en los cuales existe compromiso sistémico, se han documentado casos sobre la reaparición del síndrome durante el descenso o suspensión de los corticoides (8).

En nuestro estudio se utilizaron como manejo sistémico en un 71.4% de los casos.

El uso de corticoides sistémicos en SSJ y NET se mantiene en controversia, la mayor parte de la evidencia apoya la no utilización de ellos, porque podrían aumentar el riesgo de sepsis cutánea, quienes apoyan su uso justifican que su actividad anti apoptótica podría ser de utilidad en las primeras horas de la reacción cuando se produce la mayor parte del daño (7)

En este estudio, se reporta el uso de corticoides sistémicos en un 30.3% de los casos, en el grupo de SSJ/NET.

Está descrito el uso de gammaglobulina humana como parte del tratamiento de base en ambos grupos de reacciones de hipersensibilidad a fármacos, en síndrome de DRESS se utilizó en el 71.4% de los casos, y en SSJ y NET en el 72.7% de los casos, corroborando así su importancia en el tratamiento. En pacientes con prurito se indican antihistamínicos como manejo sintomático, utilizados en el total de los pacientes en este estudio.

Los casos de defunción reportados fueron secundarios a complicaciones, lo cual demuestra que el desenlace de estos síndromes puede ser fatal si no se identifica de manera temprana el fármaco sospechoso y se instala manejo de soporte inmediato.

CONCLUSIÓN

Este estudio realizado con el análisis de los expedientes de pacientes de 0 a 18 años de edad en el HIMFG, proporciona información importante acerca de la naturaleza de las reacciones adversas a medicamentos graves, con manifestaciones cutáneas.

Comparando los datos de la literatura internacional, se ha demostrado que la incidencia de estos síndromes no es muy amplia sin embargo puede conllevar a una gravedad considerable que puede poner en riesgo la vida de los pacientes.

Por otra parte, la patología de base, así como el tratamiento médico, es un importante contribuyente a la aparición de los síndromes estudiados. Encontramos una clara asociación entre los pacientes con diagnóstico de epilepsia y el manejo con agentes antiepilépticos, éste grupo, fue el que presentó tanto síndrome de DRESS, como SSJ y NET, seguidos por los antibióticos, y posteriormente por otros fármacos, en un caso no se identificó el posible agente causal.

Los resultados de este estudio, pueden servir como punto de referencia para futuros análisis, así como formar parte de las bases que permitan crear una herramienta para predecir el riesgo que tienen ciertos pacientes de desarrollar estas farmacodermias, y poder brindar tratamiento oportuno ante los primeros datos clínicos.

Un interrogatorio dirigido y la exploración física completa serán nuestros aliados para levantar un índice de sospecha ante las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos, graves y con manifestaciones cutáneas.

De igual manera este estudio permite reforzar la importancia de las prescripciones de fármacos, como sabemos, a pesar de dar dosis ya establecidas, los fármacos no son inocuos, el saber que existen reacciones de hipersensibilidad graves secundarias a la administración de fármacos nos hace más conscientes en cuanto a nuestro manejo médico y amplía el panorama de diagnósticos diferenciales cuando nos enfrentamos ante un paciente con sintomatología inespecífica.

Debido a que actualmente no existe un tratamiento específico y definitivo para este tipo de reacciones severas, su reconocimiento temprano, así como el del agente causal, y su rápida suspensión, es lo que marcará el pronóstico del paciente y la posibilidad del éxito del tratamiento instaurado (1).

CRONOGRAMA

	Julio	Ago.	Sep.	Oct.	Nov.	Dic.	Ene.	Feb.	Mar.	Abril	Mayo	Junio
Definición de proyecto de investigación	2012											
Pregunta de investigación y variables			2012									
Búsqueda de antecedentes					2012							
Revisión bibliográfica								2013				
Elaboración de objetivos											2013	
Elección de metodología de investigación	2013											
Redacción del protocolo de investigación				2013								
Revisión de expedientes							2014					
Análisis de datos										2014		
Entrega de tesis												2014

REFERENCIAS

- 1.- Bettina-Cervini A, Marta-Buján M, Martín-Pierini A. Farmacodermias en la infancia, *Dermatol.Argent.*2011; 17(2):100-9.
- 2.- World Health Organization. International Drug Monitoring. World Health Organization. Tech. Rep. 425. 1969.
- 3.- Gutiérrez S, Reppeto M. Episodios adversos a medicamentos detectados en dos servicios de internación pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Arch Pediatr Urug.*2004; 75(4):307-15.
- 4.- Laporte JR, Capella D. Mecanismos de producción y diagnóstico clínico de los efectos indeseables producidos por los medicamentos. *Principios de epidemiología del medicamento.* 2°ed.Barcelona: Masson-Salvat, 1993: 95-102.
- 5.- Laporte JR. Reacciones adversas a medicamentos y farmacovigilancia. *Med Clin (Barc)* 1986; 92: 536-8.
- 6.- Charli-Joseph Y, Cruz-Fuentes C, Orozco-Topete R. Farmacodermias y su relación genotípica. *Dermatología Rev Mex.*2007; 51(2):73-9.
- 7.- Melloni-Magnelli L, Padrón-Flores A, Larrazabal-Aguerrevere L, Sony-Avendaño B. Necrólisis epidérmica toxica inducida por fármacos. Caso clínico. *Cir.Plast. Iberolatinoam.*2008; 34(4):305-12.
- 8.- Magliano J, Álvarez M, Salmentón M. Síndrome de DRESS por carbamazepina. *Arch Pediatr Urug.* 2009; 80(4):291-95.
- 9.- Castro R, Ballona R, Gallosa MA, Febres S, Silva D, Catacora Manifestaciones cutáneas de las reacciones adversas a medicamentos: revisión de 41 pacientes hospitalizados en el servicio de Dermatología del Instituto Especializado de Salud del Niño durante 1995-2003. *Dermatol Pediatr Lat.* 2004; 2(1):11-20.
- 10.- Le J, Nguyen T, Anandi V, Hodding J. Adverse Drug Reactions Among Children Over a 10-Year period. *Pediatrics.* 2006; 118(2):555-63.
- 11.- Jonville-Béra-Pierre A, Giraudeau B, Blanc P, Beau-Salinas F, Autret-Leca E. Frequency of adverse drug reactions in children: A prospective study. Blackwell Science Ltd *Br J Clin Pharmacol.* 2002; 53:207-10.
- 12.- Khaled A, Kharfi M, Ben-Hamida M, El-Fekih N, El-Aidli S, Zeglaoui F, Ezzine N, Fazaa B, Ridha Kamoun M. *La Tunisie Medicale.* 1012; 90(1): 45-50.
- 13.-Phillips E, Chung W, Mockenhaupt M, Roujeau J-C, Mallal S. Drug Hypersensitivity: Pharmacogenetics and Clinical Syndromes. 2011; 127(3):60-6.
- 14.- Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology.* 2005; 209:123–9

- 15.- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J of Med.* 1994; 331:1272–85.
- 16.- Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schroder W, Roujeau JC. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: Results of an international prospective study. *Arch Dermatol.* 2002; 138:1019–24.
17. - Kardaun SH, Sekula P, Mockenhaupt M, Chu CY, Creamer D, Sidoroff A, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS):results from the RegiSCAR. *Eur Ann of Allergy and Clin Immunol.* 2010; 42:45.
18. - DeShazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA* 1997; 278: 1895–1906.
- 19.-Marotti M, Severe cutaneous adverse drug reactions (SCAR) syndrom. *Rev Assoc Med Bras.* 1012; 58(3):276-78.
20. - Smith W. Adverse drug reaction Allergy? Side effect? Intolerance? *Australian family physician.*2013; 42(1/2)
21. - Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev.Clin. Immunol.*2011; 7(6):803-15.
- 22.- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens–Johnson syndrome, and erythema multiform. *Arch. Dermatol.* Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens–Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch. Dermatol.*1993; 129:92-6.
- 23.- Rzany B, Hering O, Mockenhaupt M et al. Histopathological and epidemiological characteristics of patients with erythema exsudativum multiforme majus (EEMM).The current understanding of Stevens–Johnson syndrome & toxic epidermal necrolysis. *Expert Review of Clinical Immunology* Downloaded from informahealthcare.com by 201.124.234.158 on 04/05/14 For personal use only. *Expert Rev. Clin. Immunol.*2011; 7(6), 812 Review CME
- Stevens–Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN). *Br. J. Dermatol.* 135, 6–11 (1996).
24. - Ziemer M, Wiesend CL, Vetter R et al. Cutaneous adverse drug reactions to valdecoxib distinct from Stevens– Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch. Dermatol.* 2007; 143: 711-16.
25. - Liss Y, Mockenhaupt M for the RegiSCAR- study group. Erythema exsudativum multiforme majus versus Stevens–Johnson syndrome: differences in clinical pattern and etiology. Presented at: Meeting on Cutaneous Adverse Drug Reactions and ESDR, Paris, France, 7–9 September 2006. *J. Invest. Dermatol.* 126, 106 (2006).

26. - Mockenhaupt M, Idzko M, Grosber M, Schöpf E, Norgauer J. Epidemiology of staphylococcal scalded skin syndrome in Germany. *J. Invest. Dermatol.* 124, 700–703 (2005).
- 27.- Natkunarajah J, Goolamali S, Craythorne E, et al. “Ten cases o drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) treated with pulse intravenous methylprednisolone”. *Eur J Dermatol* 2011; 21: 385-391.
- 28.- Criado P, Jardim RF, Giuli C, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol* 2012; 87:435-449.
- 29.- Chaiken BH, Goldberg BI, Segal JP. Dilantin sensitivity; report of a case of hepatitis with jaundice, pyrexia and exfoliative dermatitis. *N Engl J Med.* 1950; 242:897-8.
- 30.- Fiszenson-Albala F, Auzevie V, Mahe E, et al. “A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting”. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1018-1022.
- 31.- Magliano J, Álvarez M, Salmentón M. “Síndrome DRESS por carbamazepina”. *Arch Pediatr Urug* 2009; 80: 291-295.
- 32.- *Santhamoorthy P, Alexander KJ, Alsubaili A. “Intravenous immunoglobulin in the treatment of drug rash eosinophilia and systemic symptoms caused by phenitoin”. Ann Indian Acad Neurol* 2012; 15: 320-322
- 33.- Lee J, Park H, Heo J, et al. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome induced by celecoxib and anti-tuberculosis drugs. *J Korean Med Sci* 2008; 23:521-525.
- 34.- Lens S, Crespo G, Carrión J, et al. Severe acute hepatitis in the syndrome. *Ann Hepatol* 2010; 9:198-201.
- 35.- Jeung Y, Lee J, Oh M, et al. Comparison of the causes and clinical features of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms and Stevens-Johnson Syndrome. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010; 2:123-126.
- 36.- Felgueiras P, Guerreiro E, Pereira E, López R. Síndrome de DRESS. *Galicla Clin* 2011; 72:185-187.
- 37.- Santiago F, Goncalo M, Vieira R, et al. Epicutaneous patch testing in drug hypersensitivity syndrome (DRESS). *Contact Dermatitis* 2010;62; 47-53.
- 38.- Magliano J, Álvarez M, et al. Síndrome DRESS por carbamazepina. *Arch Pediatr Urug* 2009; 80:291-295.

- 39.-Rocha-López E, Blancas L, Rodríguez-Mireles K, Gaspar-López A, O'Farrill-Romanillos P, Amaya-Mejia A, Galindo-Pacheco L, Et al. Prevalencia del síndrome de DRESS. *Revista Alergia Mexico*.2014; 61(1)14-23.
- 40.- Carbona B, Moreno M, Díaz M. "Síndrome de hipersensibilidad a drogas". *Dermatología Argentina* 2005; XI: 211.
- 41.- Magliano J, Álvarez M, Salmentón M. "Síndrome DRESS por carbamazepina". *Arch Pediatr Urug* 2009; 80: 291-295.
- 42.- Um SJ, Lee SK, Kim YH, et al. "Clinical Features of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome in 38 Patients. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 556-562.
- 43.- Kocaoglu C, Cilasun C, Solak E, et al. Successful treatment of antiepileptic drug-induced DRESS syndrome with pulse methylprednisolone. *Case Reports Pediatrics* 2013:1-5.
- 44.- Meik S, Arias M, Fernández L, et al. Síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes (síndrome de DRESS): comunicación de 4 casos. *Dermatol Argent* 2010; 16:272-277.
- 45.- Yun J, Adam J, Yerly D, et al. Human leukocyte antigens (HLA) associated drug hypersensitivity: consequences of drug binding to HLA. *Allergy* 2012; 67:1338-1346
- 46.- Savard S, Desmeules S, Riopel J, et al. Linezolid-Associated acute interstitial nephritis and Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome. *Am J Kidney Dis* 2009;54:17-20.
- 47.- Kano Y, Ishida T, Hirahara K, et al. Visceral involvements and long-term sequelae in Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome. *Med Clin N Am* 2010; 94:743-759.
- 48.- Ushigome Y, Kano Y, Ishida T, et al. Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution. *J Am Acad Dermatol* 2012; 10:1-8.
- 49.- Khan D, Solensky R, et al. Drug allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125:S126-S137
- 50.- Cacoub P, Mussette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, Roujeau JC. "The DRESS Syndrome: A Literature Review". *The Am J Med* 2011; 124: 588-597.
- 51.- Tas S, Simonart T. "Management of Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS Syndrome): An Update". *Dermatology* 2003; 206: 353-356.
- 52.- Shiohara T, Inaoka M, Kano Y, "Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and anti-drug immune responses. *Allergol Int* 2006; 55: 1-8

53.- Sánchez X, Merlano C, Cruz CM. "Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)". Rev Asoc Col Dermatol 2008; 116: 208-210.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El tamaño de la muestra fue pequeño, debido a varios factores, entre ellos, el registro de un diagnóstico inadecuado en la base de datos del HIMFG, hace difícil la búsqueda de expedientes; Algunos expedientes se encuentran en muy mal estado y fue imposible recabar esta información, de igual manera se encontraron expedientes incompletos.

No se analizó el fármaco específico dentro de los grupos asignados.

No se realizó biopsia cutánea a la mayoría de los casos reportados, por lo que no se analizó a fondo esta variable.

Muchos de los expedientes revisados no contaban con resultados de laboratorio completos, por ejemplo pruebas de funcionamiento hepático, como la GGT por lo que no se logró homogeneizar el valor de esta.

La falta de un adecuado reporte de reacciones adversas a medicamentos por parte del personal hace que pasen desapercibidos los primeros signos de estas reacciones, los cuales son fundamentales para describir la evolución de este fenómeno, y analizar estos datos nos podría dar una comprensión mayor del comportamiento de las reacciones adversas a medicamentos graves.

ANEXOS

Formato de recolección de datos:

REACCIONES GRAVES DE HIPERSENSIBILIDAD A MEDICAMENTOS CON MANIFESTACIONES CUTÁNEAS REPORTADAS EN EL HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ EN UN PERIODO DE 10 AÑOS 2003-2013.

Registro: _____ Sexo: F _____, M _____.
Edad: _____ IMC: _____.
Diagnóstico de base: _____.
Farmacodermia reportada: _____.
Antecedente de atopia: _____, Antecedente de farmacodermia: _____.
Inicio de síntomas previo al ingreso en días: _____
Manifestaciones clínicas: Exantema _____, Vesículas _____, Conjuntivitis _____,
Linfadenopatía _____
Fiebre _____, Pancreatitis _____, Mucositis _____, Descamación _____,
Daño en musculo/corazón _____
Síntomas gastrointestinales _____, Insuficiencia renal _____, Daño hepático _____.
Parámetros de laboratorio: Hemoglobina _____, Hematocrito _____, Leucocitos _____,
Neutrófilos _____, Linfocitos _____.
Linfocitos atípicos _____, Eosinófilos _____, Plaquetas _____.
AST/ALT _____, ALT/TGP _____, GGT _____, BT _____, BD _____, BI _____.
Tratamiento: Gammaglobulina _____, plasmaféresis _____,
Corticosteroides _____, Antihistamínicos _____
Se realizó biopsia _____, Biopsia positiva _____.
Complicaciones: Infección viral _____, Sepsis _____,
Días de internamiento en UTIP _____.
Días de hospitalización _____.
Defunción _____.
Año de presentación _____.