



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL STAR MÉDICA INFANTIL PRIVADO

**“EXPERIENCIA DE ERITEMA MULTIFORME
EN EL HOSPITAL STAR MÉDICA
INFANTIL PRIVADO”**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE LA
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
P R E S E N T A :
DRA. TERESA FUENTES SANCÉN

ASESOR: DRA. ERIKA RAMÍREZ CORTÉS

MEXICO D.F., AGOSTO DEL 2010.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AUTORIZACIONES

DR. CARLOS GARCÍA HERNÁNDEZ

DIRECTOR MÉDICO DE
HOSPITAL STAR MÉDICA INFANTIL PRIVADO

DR. ANTONIO LAVALLE VILLALOBOS

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
HOSPITAL STAR MÉDICA INFANTIL PRIVADO

DRA. ERIKA RAMÍREZ CORTÉS

ASESOR DE TESIS.
DERMATÓLOGA PEDÍATRA
HOSPITAL STAR MÉDICA INFANTIL PRIVADO

HOSPITAL STAR MÉDICA INFANTIL PRIVADO

COLABORADORES

INVESTIGADOR RESPONSABLE

Dra. Erika Ramírez Cortés

Firma: _____

INVESTIGADOR PRINCIPAL

Dra. Teresa Fuentes Sancén

Firma: _____

DEDICATORIA

A TI COCO POR TU GRAN SONRISA.

ÍNDICE

GLOSARIO	1
RESUMEN	2
ABSTRACT	3
1. INTRODUCCIÓN	4
2. ANTECEDENTES	4
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
4. JUSTIFICACIÓN	19
5. OBJETIVOS	21
a. Objetivo General	
b. Objetivos Específicos	
6. DISEÑO	21
7. MATERIAL Y MÉTODO	22
a. Universo de estudio	
b. Tamaño de la muestra	
c. Criterios de selección	
8. RESULTADOS	24
9. DISCUSIÓN	34
10. CONCLUSIONES	37
11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	38

GLOSARIO

EM: Eritema Multiforme (Eritema Polimorfo)

SSJ: Síndrome de Stevens-Johnson

NET: Necrólisis Epidérmica Tóxica

AINES: Anti-inflamatorios No Esteroideos

SCAR: Reacciones Cutáneas Adversas Severas

FDA: Food and Drug Administratio

RESUMEN

El eritema multiforme es una enfermedad de la piel y las mucosas que se manifiesta con lesiones eritematosas y de tipo vesículo-ampollar. Las lesiones vesículo-ampolares y erosivas a nivel de la cavidad oral y la piel pueden ser causadas por un amplio grupo de patologías. **Objetivo:** Describir la experiencia en el diagnóstico y tratamiento de Eritema Multiforme en el Hospital Star Médica Infantil Privado en el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2005 al 30 de junio de 2010. **Resultados:** De 51 expedientes, se incluyeron 34. 97.1% correspondieron a Eritema Multiforme y el 2.9% a Síndrome de Stevens-Johnson. No se presentó ningún caso de Necrólisis Epidérmica Tóxica. El grupo de edad más afectado fue el de 1 a 3 años en un 52.9% con discreto predominio del sexo femenino. El diagnóstico fue clínico y en ningún caso se realizó biopsia de piel. En la mitad de los casos se asoció a infección viral previa y en el 61.7% a ingesta de antimicrobianos y, en el 5.8%, a anticonvulsivos. En el 14.7% se afectó la mucosa conjuntival y, en el 2.9% de los casos se afectaron más de 2 mucosas. **Conclusiones:** Dado que en ocasiones es difícil hacer un diagnóstico diferencial para discernir la etiología de las lesiones, es importante conocer los detalles clínicos y los aspectos epidemiológicos e histopatológicos de cada una de ellas.

ABSTRACT

Erythema multiforme is a disorder of the skin and mucosal membranes, manifesting as erythematous and vesicle-blister lesions. In the oral cavity, the vesicle-blister and erosive lesions can be caused by a considerable variety of disorders. **Objective:** To describe the experience in diagnosis and treatment of Erythema Multiforme in Hospital Star Médica Infantil Privado in the period from January 1, 2005 to June 30, 2010. **Results:** In 51 cases, 34 were included. 97.1% were Erythema Multiforme and 2.9% for Stevens-Johnson Syndrome. There were no cases of Toxic Epidermal Necrolysis. The age group most affected was 1-3 years in a discreet 52.9% with female predominance. The diagnosis was clinical and no case of skin biopsy. In half the cases was associated with viral infection and 61.7% at the previous intake of antibiotics, in the 5.8% to anticonvulsants. In 14.7% was affected conjunctival mucosa, and 2.9% of cases were affected more than 2 mucous. **Conclusions:** Since a differential diagnosis is sometimes difficult to establish, it is important to know the clinical, epidemiological and histological particularities of each of the possible causes.

“EXPERIENCIA DE ERITEMA MULTIFORME EN EL HOSPITAL STAR MÉDICA INFANTIL PRIVADO”

1. INTRODUCCIÓN

El Eritema multiforme históricamente se ha confundido con otras enfermedades mucocutáneas. El diagnóstico de eritema multiforme tiene que cumplir criterios específicos. Es una enfermedad eruptiva, inflamatoria, mucocutánea, aguda polimorfa y autolimitante, que puede aparecer sólo en la mucosa bucal, en varias mucosas, en piel, o en piel y mucosas. Puede comportarse como crónica recurrente. Su aspecto clínico varía y habitualmente se clasifica con el grado de afección de la piel o número de membranas mucosas afectadas. Aunque el exantema es muy variable, en cada paciente suele ser uniforme. Posee un amplio espectro de severidad y de manifestaciones clínicas. El concepto actual, es que existen dos grupos de enfermedades que se sobreponen, uno de los cuales, es benigno y causado primariamente por agentes infecciosos e incluye al eritema multiforme. El segundo grupo, que es de mayor severidad y que con mayor frecuencia es confundido por el inducido por drogas, corresponde al Síndrome Stevens Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica o Síndrome de Lyell.

2. ANTECEDENTES

Al parecer fue Celso quien primero reconoció la enfermedad (25 a.C. a 50 d.C.). A lo largo del siglo XIX y principio del XX se describieron varios cuadros clínicos que compartían lesiones eritematosas y pápulo-vesiculosas de evolución aguda, con afección mucocutánea. Entre 1814 y 1835 destacan las descripciones del herpes iris por Bateman y la del eritema papuloso o eritema iris por Rayer.

El Eritema Multiforme (EM) fue descrito por primera vez por Ferdinand von Hebra en 1866 como un cuadro clínico donde aparecían lesiones cutáneas con cambios concéntricos de color (lesiones en diana o escarapela), simétricamente distribuidas.

En 1922 Stevens y Johnson publicaron dos casos de niños con exantema generalizado con lesiones cutáneas distintas a las descritas por von Hebra y afectación de mucosas oral y oftálmica así como fiebre.

En 1950 Thomas sugirió que el Eritema Multiforme (EM) y el Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) eran variantes del mismo proceso patológico, y propuso llamar EM menor a la forma cutánea menos agresiva descrita por Hebra y EM mayor a las formas cutáneo-mucosas más agresivas descritas por Stevens y Johnson.

En 1956, Lyell publicó una serie de pacientes con una reacción cutáneo-mucosa grave que incluía un extenso eritema que evolucionaba rápidamente a necrosis, grandes ampollas con despegamiento dermo-epidérmico y que tenía un grave pronóstico, cuadro que se conoce como Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) o Síndrome de Lyell.

A partir de 1995 con el estudio de Reacciones Cutáneas Severas Adversas (SCAR: 1985-1995, por sus siglas en inglés) que originalmente se diseñó para identificar los riesgos de los fármacos así como otros factores de riesgo relacionados con reacciones cutáneas adversas sobretodo con el SSJ y NET, se soporta la hipótesis de que el SSJ y el NET son entidades diferentes al EM y, que el SSJ y NET son variantes del mismo espectro que pueden diferenciarse del EM por criterios clínicos como el patrón y distribución de las lesiones cutáneas, factores etiológicos y datos histopatológicos encontrados^{1,7}.

Epidemiología.

La aparición del EM puede darse a cualquier edad con un pico de incidencia en pacientes jóvenes, sobre todo entre la segunda y tercera décadas de la vida.

También puede aparecer en niños sobre todo, en la primera infancia, aunque es raro que se presente.

El EM predomina ligeramente en el sexo masculino con una proporción que oscila entre 3:2 a 2:1. No parece existir predilección racial y no tiene predominio por región geográfica.

La incidencia mundial de Eritema Multiforme se estima entre 1 a 1.4 casos anuales por cada un millón de habitantes; y la del síndrome de Stevens-Johnson oscila probablemente en esa misma magnitud (1-3 casos por cada millón de habitantes por año). La incidencia de EM en E.U en la población general es de 1-2 casos por millón de habitantes por año. La frecuencia con la que llegan a presentarse reacciones adversas severas relacionadas con los fármacos es de 1/1000 a 10 000 dependiendo del tipo de reacción y del fármaco involucrado⁴.

Etiología

En muchos casos el EM aparece estar vinculado a factores predisponentes como infecciones (tabla1) por virus (virus del herpes simple –VHS, el más frecuentemente asociado-, virus de la hepatitis A, B o C, virus de Epstein Bar). Se ha demostrado por métodos como el de reacción en cadena de polimerasa (PCR) la presencia de DNA del VHS en las lesiones de la piel y, por métodos de hibridación *in situ* en las células epiteliales².

También se han descrito como factores desencadenantes la infección por *Mycoplasma pneumoniae* y la ingesta de determinados fármacos^{1,2,7}.

El herpes es el principal factor predisponente del EM (forma recurrente) y se estima que entre el 15% y el 63% de los casos de EM son secundarios al VHS y que la mayoría de casos considerados hasta ahora como idiopáticos estarían relacionados con infecciones subclínicas por VHS^{2,3,5}.

Los fármacos se asocian a los tres desórdenes mucocutáneos EM, SSJ y NET (tabla 2), sobre todo con el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y el Síndrome de Lyell o Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET), sin embargo es el NET el que ha

sido atribuido exclusivamente a medicamentos. Existen más de 100 medicamentos asociados, entre ellos los más frecuentes son sulfonamidas, hidantoínas, anti-inflamatorios no esteroideos y el alopurinol. Los anticonvulsivos en especial la fenitoína y el fenobarbital son medicamentos frecuentemente implicados con reacciones cutáneas adversas severas en pediatría. No hay evidencia objetiva de que la dosis del medicamento influya en el grado de intensidad del EM. El número de fármacos que pueden provocar el cuadro es muy amplio y continuamente se describen nuevos casos de EM relacionados con los mismos, por lo que es un listado siempre abierto a nuevas aportaciones^{7,12} (Tabla 2).

De acuerdo a la Food and Drug Administration (FDA) las reacciones adversas relacionadas con fármacos deben describirse en cuanto a su distribución, morfología, configuración y el curso de la reacción con términos adecuados. El término rash es inespecífico y no adecuado⁴.

En general, las reacciones secundarias a fármacos pueden dividirse en 2 tipos: El Tipo A, son reacciones relacionadas con un efecto farmacológico conocido, dosis dependiente (se presentan por sobredosis o con relación a efecto acumulativo), son predecibles, de leve a moderada severidad. El Tipo B, son reacciones que no se relacionan con efectos farmacológicos conocidos, son dosis independientes (con frecuencia ocurren con dosis mínimas), son impredecibles, idiosincráticas, con reacciones cutáneas severas y muchas de ellas se categorizan dentro del tipo de reacciones mediadas inmunológicamente como reacciones de hipersensibilidad con mecanismos fisiopatológicos complejos lo que representa una verdadera alergia, pseudoalergia o simplemente una reacción idiosincrática⁴.

No es clara la asociación del Eritema Multiforme con los medicamentos y con frecuencia se confunde con urticaria⁴.

Otras causas que han sido implicadas se relacionan con inmunizaciones, enfermedad injerto contra huésped, enfermedades malignas hematológicas, lupus eritematoso sistémico, poliarteritis nudosa, tumores cerebrales, e infecciones del tracto respiratorio superior².

Tabla 1. Causas infecciosas de Eritema Multiforme

Causas infecciosas de Eritema Multiforme	
Infecciones Virales	Infecciones Bacterianas
<ul style="list-style-type: none"> • VIH • Adenovirus • Virus Coxsackie • Virus Epstein-Barr • Hepatitis A, B y C • Herpes simple 1 y 2 • Herpes Zoster • Influenza tipo A • Parotiditis • Poliomielitis • Psitacosis • Rickettsia • Vaccinia 	<ul style="list-style-type: none"> • Estreptococo beta hemolítico • Brucelosis • Difteria • Micobacteria • Mycoplasma pneumoniae • Fiebre tifoidea
	Infecciones fúngicas
	<ul style="list-style-type: none"> • Coccidioidomicosis • Dermatofitosis • Histoplasmosis
	Infecciones por protozoos
	<ul style="list-style-type: none"> • Malaria • Tricomoniasis

Tabla 2. Causas farmacológicas EM (Eritema Multiforme) / SSJ (Síndrome de Stevens-Johnson) / NET (Necrólisis Epidérmica Tóxica).

Causas Farmacológicas EM / SSJ / NET			
Alopurinol	Ciclofosfamida		Salicilatos
Amino penicilinas	Diclofenaco	Fenoltaleína	Sulindac
Antipirina	Digitálicos	Fenilbutazona	Sulfadiacina
Arsénico	Etambutol	Fenitoína	Sulfadoxina
Barbitúricos	Fenbufen	Ketoprofeno	Sulfasalacina
Bromuros	Fluquinolon	Lamotrigina	Tenoxicam
Busulfán	Furadantoína	Mercuriales	Tiabendazol
Butazona	Sales de oro	Mostaza nitrogenada	Trimetadiona

Carbamacepina	Hidralacina	Naproxeno	Tolbutamida
Cefalosporinas	Hidantoínas	Oxicam	Vancomycina
Co-trimazol	Ibuprofeno	Penicilina	Yoduros
Clorpropamida	Fenobarbital	Piroxicam	
		Rifampicina	

Cuadro Clínico

Eritema Multiforme (EM)

El eritema multiforme (EM) o eritema polimorfo es una enfermedad aguda de la piel y/o de las mucosas de naturaleza inmunológica, que puede comportarse como crónica recurrente, y que se caracteriza por presentar lesiones cutáneas eritemato-bulosas de varios tipos y/o lesiones mucosas pluriorificiales².

En la mitad de los casos la erupción es precedida por una fase prodrómica leve que semeja a un resfriado. Las lesiones aparecen después de un periodo de 12 a 24 horas tras la exposición a los factores predisponentes, se distribuyen simétricamente en las extremidades en forma de tiro al blanco o en diana con 3 zonas de color diferente de centro cianótico. La mucosa involucrada se limita a la mucosa oral. En la literatura se asocia a los fármacos en un 0% al 10%^{2,4}.

Las lesiones se autolimitan. Curan en 2-4 semanas sin secuelas (pueden persistir hasta seis semanas). En ocasiones se producen nuevos brotes al cabo de un periodo variable de tiempo por lo que se considera una enfermedad crónica manifestada por múltiples brotes agudos y las lesiones suelen aparecer tras días o semanas de la exposición con el antígeno (brote de herpes recidivante, ingesta de fármacos).

La fotodistribución de las lesiones, o aumento en la densidad y confluencia de las mismas, en zonas de la piel expuestas al sol es un fenómeno descrito en relación al EM. También se han publicado casos en los que una infección por virus del herpes simple o la ingestión de fármacos previa a la exposición solar, han

desencadenado un brote de EM, incluso se han descrito algunos casos en los que la radiación solar por sí sola ha provocado un cuadro de EM, afectando también zonas de la piel no expuestas.

En la Piel: Son lesiones en diana o escarapela típicas de menos de 3 mm de diámetro, forma redondeada y regular, borde bien definido y con al menos tres zonas concéntricas diferentes, o lesiones en diana atípicas, con tan sólo dos zonas concéntricas o bordes mal definidos. Puede haber vesículas en la zona central.



Figura 1. Eritema multiforme. ⁴

Se localizan generalmente de forma simétrica en superficies extensoras de las extremidades o en la cara, y menos frecuentemente en las palmas y plantas, afectando menos del 10% de la superficie corporal y con signo de Nikolsky negativo (significa que no hay desprendimiento de la epidermis al ejercer presión sobre la piel).

En las Mucosas: Presentan afectación mínima o inexistente en forma de máculas eritematosas o erosiones superficiales tanto de la mucosa oral como de los labios. Del 40% al 60% de los pacientes tienen lesiones orales que se localizan típicamente en la parte anterior de la cavidad oral y lengua, en mucosa no queratinizada, siendo infrecuente la afectación gingival aunque puede ocurrir aproximadamente en el 16% de pacientes con lesiones orales. Clínicamente las lesiones son variables, se pueden encontrar zonas eritematosas, máculas hiperémicas, pápulas o vesículo-ampollas y erosiones superficiales cubiertas por una pseudomembrana de fibrina. Pueden aparecer lesiones en diana en los labios, que además presentan de forma típica erosiones y costras serohemáticas. Las lesiones mucosas pueden preceder, aparecer simultáneamente, o posteriormente a las lesiones en la piel y curan sin cicatriz. Se ha descrito eritema multiforme oral en donde pueden presentarse eritema, ampollas intraorales y erosiones con o sin

pseudomembrana, o placas hiperqueratósicas no específicas entremezcladas con áreas eritematosas con localizaciones variables, aunque se afectan con frecuencia la encía, y las mucosas labial y bucal y en menos ocasiones el bermellón de los labios.

Síndrome Stevens-Johnson (SSJ)

Existe una fase prodrómica a la erupción, intensa caracterizada con fiebre, artralgia, malestar general, cefalea, vómito, diarrea y mialgias.

Se caracteriza por lesiones agudas no autolimitadas. Las lesiones suelen ser confluentes distribuidas en cara y/o tronco. Es una enfermedad grave con mal estado general que incluye manifestaciones viscerales asociadas a complicaciones sistémicas (pulmonares, gastrointestinales, renales, del sistema nervioso central y linfático), además de las lesiones encontradas en la piel (y sus anexos) y en las mucosas^{4,14}.



Figura 2. Síndrome de Stevens Johnson⁴.

En la Piel: Presenta pequeñas vesículas diseminadas que evolucionan hacia máculas purpúricas o lesiones en diana atípicas, localizadas sobre todo en el torso más que en las extremidades, con despegamiento epidérmico en algunas zonas que no supera el 10% de la superficie corporal. Signo de Nikolsky positivo. El signo de Nikolsky positivo se caracteriza por desprendimiento de la epidermis ante la presión lateral que ejerce el dedo sobre la piel.

En las Mucosas: La afectación se presenta en una o más mucosas (oral, ocular, nasal, genital) con secuelas cicatriciales. Se afectan típicamente la mucosa bucal y el paladar con ampollas y úlceras profundas cubiertas por pseudomembranas, así como el bermellón de los labios con abundantes erosiones y costras serohemáticas. Son lesiones muy dolorosas. En casos muy severos las lesiones pueden afectar a: encías, lengua, faringe, mucosa nasal, laringe, esófago y árbol respiratorio. En un 40% de los casos se afectan también las mucosas ano-

genital, palpebral y conjuntival. Las lesiones curan con cicatrices, sobre todo a nivel ocular (produciendo incluso ceguera) y en garganta, esófago, bronquios y mucosa ano-genital.

Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET)

Los síntomas prodrómicos con frecuencia son severos y se caracterizan por fiebre de alto grado, náusea, vómito, dolor precordial anginoso, malestar general, dolor en la piel.

El tracto gastrointestinal con frecuencia se encuentra involucrado, y en más del 30% de los casos también el trato respiratorio. Se han reportado alteraciones en la función hepática, y la leucopenia es un dato de laboratorio encontrado frecuentemente. Se presentan alteraciones hidroelectrolíticas e infecciones bacterianas secundarias. Más del 90% de los casos de NET sobretodo en adultos se asocia a medicamentos, en los niños no siempre se ha encontrado una causa específica asociada⁴.

La Morbilidad y Mortalidad es alta y de acuerdo a los diversos autores varía desde el 25% al 50%.



Figura 3. Necrólisis Epidérmica Tóxica ⁴.

Se caracteriza por presentar lesiones agudas no autolimitadas, sino progresivas. Se afectan la piel, las mucosas y órganos internos con un curso fulminante. Es una enfermedad extremadamente grave. La NET típica desencadenada por un fármaco ocurre dentro de las tres semanas de haber iniciado la toma del mismo, aunque puede ocurrir pocos días después si el paciente ya había estado en contacto con el fármaco. El riesgo de mortalidad es alto, más del 40%, siendo la sepsis la principal causa de muerte ^{7,14}.

En la Piel: La afectación es similar al SSJ pero más extensa, con formación de ampollas y despegamiento epidérmico del 30% al 100% de la superficie corporal. Signo de Nikolsky positivo.

En las Mucosas: Existe afectación similar a la descrita en el SSJ pero más severa que también cura con cicatrices.

Si la afección es del 10-30% es una *sobreposición de SSJ y NET*^{4,7}.

Patogénesis

El riesgo de que se presenten erupciones cutáneas adversas en niños depende del medicamento y/o del propio paciente por la posibilidad de que alguna variante genética pueda alterar el metabolismo de los medicamentos y tenga repercusión completa o parcial del sistema inmunológico.

Se sabe que las infecciones virales representan un riesgo para desarrollar reacciones alérgicas a medicamentos. Sin embargo el mecanismo exacto por el cual se presentan no se conoce bien a bien. Podrían estar involucrados dos mecanismos:

- Alteración en la expresión antigénica del medicamento o en los metabolitos debido a cambios en las enzimas que metabolizan el fármaco.
- Alteraciones en la regulación el sistema inmune.

El EM es debido a una reacción de hipersensibilidad mediada por células a fármacos o infecciones específicas en individuos genéticamente predispuestos inmunocomprometidos o con enfermedad autoinmune.

La patogénesis del SSJ y del NET se desconoce. Se han propuesto hipótesis metabólicas en donde sulfonamidas y anticonvulsivos se metabolizan generando metabolitos tóxicos que en la mayoría de los individuos son eliminados.

Pero en aquellos pacientes predispuestos genéticamente por algún defecto genético los metabolitos tóxicos pueden permanecer unidos covalentemente a las

proteínas y en algunos casos pueden activar mecanismos inmunológicos provocando algún tipo de lesión cutánea adversa severa⁴.

Hay evidencia que soporta la hipótesis de muerte celular mediada por el receptor FAS con su ligando FASL en la patogénesis de la apoptosis del queratinocito durante la Necrólisis Epidérmica Tóxica¹⁵.

Adicionalmente, las células T activadas, los macrófagos, y los neutrófilos pueden ser los desencadenantes de las lesiones en NET. La citotoxicidad mediada por granzimas, perforinas o fármacos unidos al complejo mayor de histocompatibilidad clase I, juega un papel importante en el desarrollo del NET.

Se ha descrito mayor susceptibilidad para Eritema Multiforme en las personas que presentan HLA-DBQ, B35, B62; B15 y DR53. Recientes estudios en la población china se ha relacionado al HLA-B*1502 como marcador genético en el SSJ inducido por carbamacepina.

Diagnóstico

El diagnóstico se realiza sobre todo por los datos clínicos en conjunto con el estudio histológico, cuyos hallazgos no son patognomónicos.

En el estudio histológico se pueden encontrar edema intra e intercelular, queratinocitos necróticos con licuefacción focal en las capas inferiores de la epidermis, infiltrado inflamatorio mixto con predominio de linfocitos T a lo largo de la unión dermoepidérmica, alteración vacuolar de la capa basal y fisuras en la unión dermoepidérmica con formación de ampollas subepiteliales y en ocasiones intraepiteliales así como infiltrado linfohistiocitario perivascular sin vasculitis.

La inmunofluorescencia tanto directa como indirecta es negativa y sirve sobre todo para descartar otros procesos.

Los hallazgos de laboratorio en el EM son normales en la mayoría de los casos o incluso puede haber una tasa de sedimentación globular aumentada, leucocitosis moderada y ligero aumento de transaminasas.

En el SSJ y NET, hay fiebre y los hallazgos de laboratorio dependerán del grado de afectación de los órganos internos.

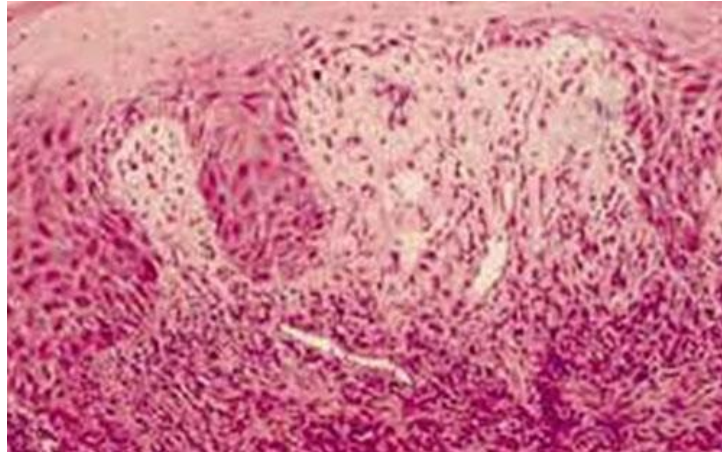


Figura 4. Corte Histológico. Eritema multiforme con edema, inflamación, y proliferación vascular en tejido conectivo y algún edema inter e intracelular en el área basal del epitelio³.

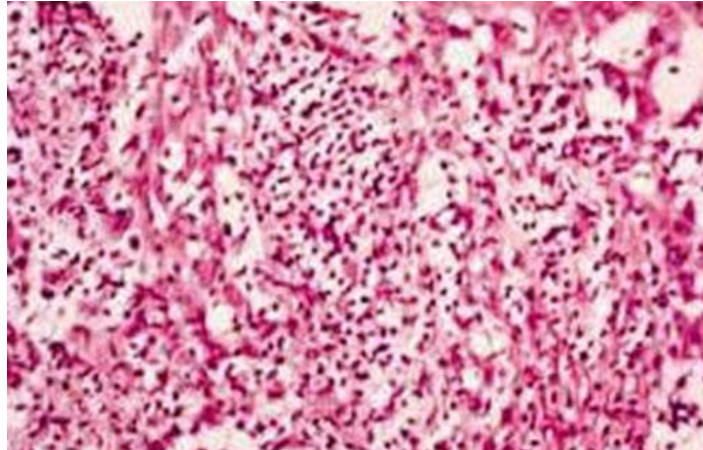


Figura 5. Corte Histológico. Formación vesicular, observada en la membrana basal, zona acompañada por una respuesta inflamatoria marcada en un caso de eritema multiforme³.

Diagnóstico Diferencial

Debe hacerse el diagnóstico diferencial con otras entidades como la primo-infección herpética, sobre todo si hay ausencia de lesiones en la piel, estomatitis aftosa recidivante, pénfigo, pénfigo paraneoplásico y penfigoide.

Considerar que los exantemas virales son comunes en los niños y representan un dilema en el diagnóstico cuando el niño que se encuentra tomando algún medicamento o fármaco e inicia con algún tipo de erupción cutánea⁴.

Los exantemas son erupciones en la piel que con frecuencia acompañan a enfermedades virales o estreptocóccicas. Los diferentes tipos de exantemas se describen como erupciones morbiliformes y/o escarlatiniformes. Los fármacos pueden producir muchas variantes de erupciones maculo-papulares. Los exantemas o erupciones máculo-papulares comúnmente son máculas o pápulas eritematosas de 1 a 5mm de diámetro que pueden confluir formando parches o placas. La erupción inicia en la cara, nuca o en la parte superior del tronco, progresa de manera bilateral y simétrica a través de las extremidades. Los exantemas se acompañan con frecuencia de prurito y fiebre de bajo grado. Cuando la lesión se resuelve la piel usualmente se descama y ocasionalmente deja zonas de hiper o hipopigmentación.

Tratamiento

Reconocer la etiología del exantema, identificar el fármaco relacionado y las reacciones cutáneas que pueden ser letales permite tratar acertadamente las lesiones.

El tratamiento depende de la severidad de la enfermedad.

Pero ante el primer signo de erupción o vesícula debe suspenderse el medicamento asociado, ya que la mortalidad desciende del 27% al 11% cuando se trata de medicamentos de corta eliminación que se asocian con la Necrólisis Epidérmica Tóxica.

Ante manifestaciones leves se administra tratamiento sintomático de las lesiones, como analgésicos tópicos o sistémicos, compresas con suero, enjuagues

bucales con anestésicos, dieta blanda, evitar comidas picantes y aumentar la ingesta de líquidos. También pueden administrarse corticoides tópicos y antibioterapia para prevenir infecciones.

En pacientes adultos con historia de infección por VHS, una terapia antivírica puede producir beneficios, sobre todo previniendo recurrencias cuando se aplica de forma profiláctica. El tratamiento del episodio agudo con aciclovir sólo está indicado cuando se instaura muy precozmente. Las dosis varían algo según distintos autores, sin especificar la duración del tratamiento.

Existe controversia respecto al uso de corticoides sistémicos para el tratamiento del EM, sobre todo en cuadros clínicos moderados y los EM recurrentes debidos al herpes simple ⁵.

La instauración del tratamiento va encaminada a mejorar la sintomatología y acortar el proceso, pero parece ser que la tendencia actual es no utilizar corticosteroides parenterales, pues no está demostrado que acorte la duración de la enfermedad y pueden estar asociados a un aumento en la frecuencia de los brotes de EM y su cronicidad. Las dosis que proponen los distintos autores también varían. Algunos recomiendan dosis de 30-50 mg al día de prednisona o metilprednisolona durante varios días disminuyendo la dosis paulatinamente. Otros sugieren dosis de 1 mg/Kg/día durante una semana y luego disminuirla progresivamente. En otros esquemas se trata el brote con la retirada del fármaco y prednisona 30 mg/día durante dos semanas. El tratamiento con corticoides está contraindicado en pacientes con una función inmune comprometida o procesos infecciosos premórbidos en los cuales la inducción de una inmunosupresión por parte de los corticoides podría ser peligrosa. La tuberculosis podría ser un ejemplo de infección problemática.

Otros autores obtienen buenos resultados con 150 mg al día de levamisol durante tres días consecutivos solos o asociados con corticoides.

Otros fármacos reportados como efectivos en EM recurrentes refractarios a otros tipos de tratamiento son la azatioprina (100-150mg/día), la talidomida, la dapsona, el metotrexate y el micofenolato. Un pequeño porcentaje de pacientes

han obtenido buena respuesta con fármacos antimaláricos como la hidroxiclороquina.

Ante un SSJ o NET el paciente precisa hospitalización en una unidad de quemados o de cuidados intensivos con control riguroso del equilibrio hidroelectrolítico y tratamiento sistémico con corticoides aunque este último también provoca controversia entre distintos autores^{4,7}.

En casos desencadenados por fármacos debe retirarse inmediatamente el fármaco sospechoso (sospecharemos si es un fármaco que se instauró entre 1 y 3 semanas antes y si es de los que ocasionan SSJ-NET con más frecuencia que otros). Ante requerimientos de fármacos esenciales se sustituirán por otros de similares efectos farmacológicos pero de diferente estructura química. Se realizará un tratamiento sintomático monitorizando la función respiratoria, hemodinámica y el nivel de conciencia. Es necesario controlar diariamente la superficie corporal con despegamiento epidérmico para valorar la necesidad de fluidos que se repondrán por vía intravenosa. Se extremarán las condiciones de antisepsia empleando antibióticos sistémicos sólo cuando sea necesario. Se puede hacer un desbridamiento de la piel necrótica y se extremarán los cuidados oculares para evitar secuelas y se utilizarán aerosoles de clorhexidina en la cavidad oral⁷.

Además de los corticoides sistémicos se han utilizado inmunosupresores, plasmaféresis, agentes anticitocinas e infusión intravenosa de inmunoglobulinas aunque ninguno ha demostrado ser eficaz y existen dudas sobre la seguridad de muchos de ellos^{14,15}.

Pronóstico

En el EM las lesiones resuelven espontáneamente en unas tres semanas sin secuelas. La instauración del tratamiento puede mejorar la sintomatología y acortar el proceso.

En el SSJ y NET los pacientes pueden fallecer o acabar con graves secuelas. La tasa mortalidad para el SSJ se sitúa en torno al 10%, y para la NET

se sitúa entre el 25-75% según distintos autores. Empeoran el pronóstico la existencia de una gran extensión de zonas denudadas, la edad avanzada, la insuficiencia renal concomitante y la afectación pulmonar^{1,7}.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la experiencia en el diagnóstico y tratamiento del Eritema Multiforme en el Hospital Star Médica Infantil Privado?

4. JUSTIFICACIÓN

Reconocer la etiología de las reacciones cutáneas adversas severas es difícil ya que suelen presentarse en escenarios clínicos complicados en donde existe exposición a múltiples agentes⁴.

El espectro de las reacciones cutáneas adversas severas se observan con mayor frecuencia posterior a una infección más que a la exposición de un fármaco. Sin embargo son el tipo más común de reacciones adversas farmacológicas. Se consideran severas cuando provocan un gran daño a la piel o cuando involucra a varios órganos. Algunas de estas reacciones tienen alta morbilidad e incluso pueden causar la muerte⁵.

El Eritema Multiforme (EM), el Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) son relativamente infrecuentes en la infancia pero cuando se presentan en la consulta diaria son un reto tanto para el diagnóstico como para el tratamiento².

El Eritema Multiforme severo puede confundirse con el Síndrome de Stevens-Johnson o la Necrólisis Epidérmica Tóxica en las fases iniciales. La morfología de las lesiones tanto del Síndrome de Stevens-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica sugieren Eritema Multiforme, lo que hace difícil el diagnóstico clínico al inicio^{2,7}.

Los factores causales que se han identificado son tanto infecciosos como la exposición a ciertos fármacos. El virus del herpes simple y el *Mycoplasma pneumoniae* con los agentes infecciosos más frecuentemente asociados al EM y al SSJ. Las tres entidades (EM, SSJ y NET) se han relacionado con fármacos,

asociándolos de manera casi exclusiva con la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET)^{1,3,5,7}.

Es importante poder diagnosticar y detener la evolución natural de la enfermedad adecuadamente tan pronto como sea posible ya que el SSJ y NET cuentan con una tasa de mortalidad variable desde el 6.3% al 21.6% respectivamente en Japón y en Europa del 13% al 39%³.

En México se ha reportado una frecuencia menor a 1% y constituye 5% de las dermatosis medicamentosas. De acuerdo con las estadísticas reportadas por Ruiz-Maldonado y colaboradores del servicio de dermatología del Instituto Nacional de Pediatría de México, la frecuencia del eritema multiforme es por lo menos diez veces mayor que la del complejo Stevens-Johnson-Necrólisis¹⁵.

En el hospital no contamos con la frecuencia de presentación de esta enfermedad lo cual sería útil para tenerla en cuenta ante un paciente con esta sospecha diagnóstica para diagnosticarla oportunamente y brindarle un tratamiento adecuado en etapas tempranas de la enfermedad.

5. OBJETIVOS

a. Objetivo General

Describir la experiencia en el diagnóstico y tratamiento de Eritema Multiforme en el Hospital Star Médica Infantil Privado en el periodo comprendido entre el 01 de enero de 2005 al 30 de junio de 2010.

b. Objetivos Específicos

Describir los casos de Eritema Multiforme así como, las diferencias o similitudes encontradas con los casos de Síndrome de Stevens-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica.

Establecer la frecuencia de presentación de Eritema Multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica en el Hospital Star Médica Infantil Privado en el período comprendido entre el 01 de enero de 2005 al 30 de junio de 2010.

Identificar los factores desencadenantes y/o asociados con la presentación de Eritema Multiforme en los pacientes que fueron hospitalizados en el periodo estudiado.

Conocer el manejo del Eritema Multiforme en el Hospital Star Médica Infantil Privado.

1. DISEÑO

Clasificación de la Investigación: Es un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal y observacional.

6. DISEÑO

Clasificación de la Investigación: Es un estudio retrospectivo, descriptivo, transversal y observacional.

7. MATERIALES Y MÉTODO

a. Universo de estudio

Población: Pacientes pediátricos hospitalizados.

Lugar: Hospital Star Médica Infantil Privado, Distrito Federal.

Periodo: 01 enero de 2005 al 30 junio de 2010.

b. Tamaño de la muestra

Se revisaron 37 expedientes de 51 registrados en archivo clínico de pacientes hospitalizados con diagnóstico de ingreso o egreso de Eritema Multiforme y/o Eritema Polimorfo (entendiéndose como sinónimos), Síndrome de Stevens-Johnson o Necrólisis Epidérmica Tóxica.

c. Criterios de selección

Criterios de inclusión: Pacientes pediátricos de 0 a 18 años.
Diagnóstico de Ingreso y/o de Egreso: Eritema Multiforme (EM) o Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET).

Criterios de no inclusión: Mayores de 18 años.
Diagnóstico de Egreso que descarte o no corresponda a Eritema Multiforme, Síndrome de Stevens-Johnson o Necrólisis Epidérmica Tóxica.
Expedientes incompletos (con más del 20% de información faltante en el formato de recolección de datos).
Expedientes no encontrados físicamente.

Procedimiento operacional:

El archivo clínico del hospital proporcionó los expedientes clínicos. La información obtenida se vació en la hoja de recolección de datos diseñada específicamente para este trabajo. En cada paciente se midieron las siguientes variables: edad, sexo, antecedentes de atopia, infección y fármacos recibidos previamente, tipo de lesiones dérmicas y/o en mucosas, tiempo de evolución, características clínicas asociadas: prurito, dolor, fiebre, daño a otros órganos, tratamiento previo a la hospitalización, área de hospitalización y días de estancia hospitalaria, estudios de laboratorio y gabinete realizados al ingreso, tratamiento hospitalario, decesos.

Análisis Estadístico:

Los datos se analizaron con el sistema SPSS. Descripción de las variables en porcentajes. Frecuencia de presentación de la entidad estudiada.

Consideraciones Éticas:

De acuerdo a la Declaración de Helsinki y a la Ley General de Salud, la información que se obtenida será utilizada única y exclusivamente para fines de investigación así también los datos recabados serán totalmente confidenciales y sin fines lucrativos.

No se requirió consentimiento informado de los padres o tutores por ser un estudio observacional. La información se obtuvo a través de la revisión de expedientes clínicos.

8. RESULTADOS

Se proporcionaron 51 folios (49 de pacientes con diagnóstico de Eritema Multiforme y 2 con el diagnóstico de Síndrome de Stevens-Johnson, de Necrólisis Epidérmica Tóxica no se incluyó ninguno) de pacientes internados en Hospital Star Médica Infantil Privado durante el periodo del 01 de enero de 2005 al 30 de junio del 2010 (Tabla 3. Gráfica 1). Se encontraron 37 expedientes únicamente y fueron excluidos del estudio 3: 1 por diagnóstico de egreso no especificado y que no correspondía a EM, SSJ ni a NET; y 2 folios que correspondían al expediente de 1 paciente ya incluido con diagnóstico de eritema multiforme. En total se incluyeron 34 pacientes, 1 de SSJ (como diagnóstico de egreso, el diagnóstico de ingreso fue gingivoestomatitis y exantema viral) y 33 de Eritema Multiforme (Tabla 4. Gráfica 2).

Tabla 3. Total pacientes hospitalizados del 01 de enero del 2005 al 30 de junio del 2010, con diagnóstico de ingreso o egreso de Eritema Multiforme o Stevens Johnson.

DIAGNOSTICO	No. EXPEDIENTES
Diagnóstico Eritema Multiforme	49
Diagnóstico Síndrome de Stevens Johnson	2
Total de pacientes hospitalizados	51

Gráfica 1. Total de pacientes hospitalizados del 01 de enero del 2005 al 30 de junio del 2010 con diagnóstico de Eritema Multiforme y/o Stevens Johnson al momento del ingreso o egreso al Hospital Star Médica Infantil Privado.

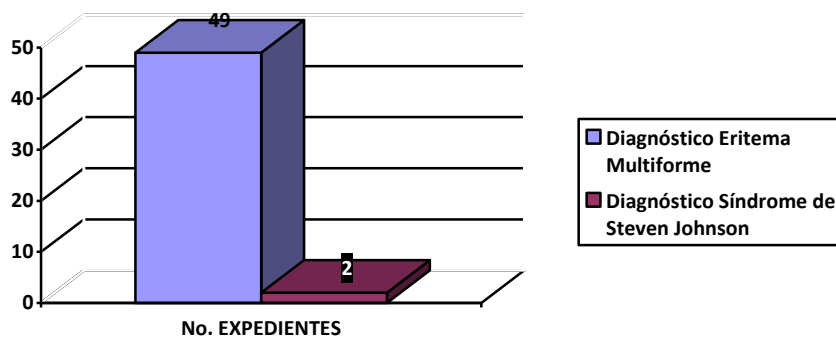
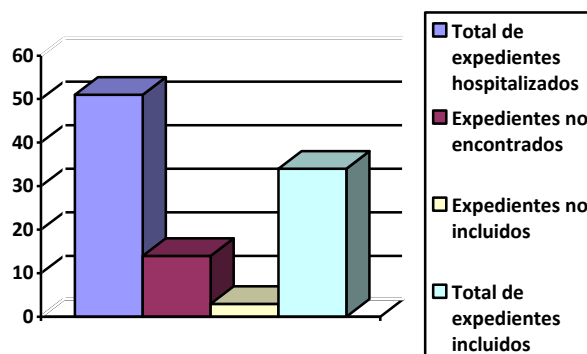


Tabla 4. Pacientes incluidos en el estudio.

Total de expedientes hospitalizados	51
Expedientes no encontrados	14
Expedientes no incluidos	3
Total de expedientes incluidos	34

Gráfica 2. Total de pacientes incluidos.



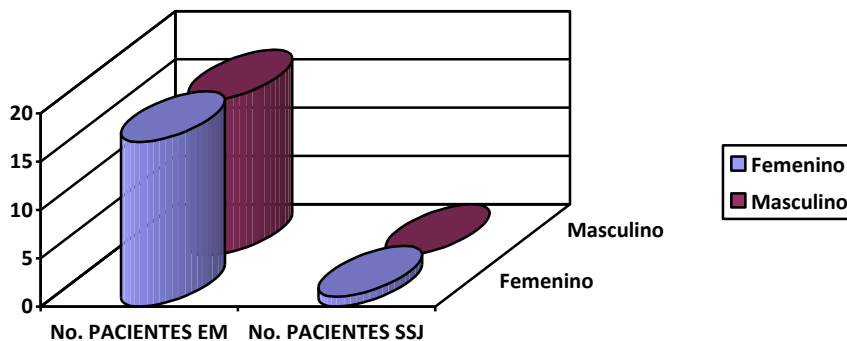
De los 34 expedientes analizados, el 52.9% fueron del sexo femenino (18 pacientes: 17 con diagnóstico de EM y 1 con diagnóstico de SSJ). El 47% de los casos fueron del sexo masculino (16 pacientes). Encontrando una relación de 1.1:1 con discreto predominio del sexo femenino (Tabla 5. Gráfica 3).

Tabla 5. Relación sexo femenino-masculino de acuerdo al diagnóstico.

SEXO	No. PACIENTES EM	No. PACIENTES SSJ
------	------------------	-------------------

Femenino	17	1
Masculino	16	0

Gráfica 3. Relación sexo femenino-masculino de acuerdo al diagnóstico.



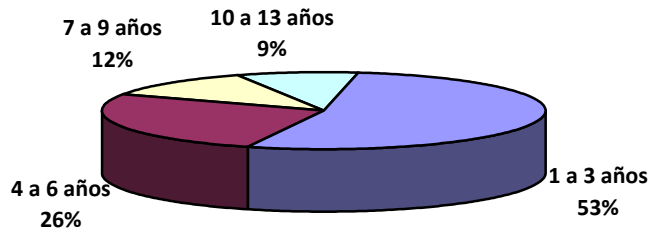
El 97.1% de los casos el diagnóstico fue de Eritema Multiforme y solo el 2.9% correspondió a Síndrome de Stevens Johnson.

El grupo de edad más afectado fue el de 1 a 3 años con 18 pacientes que corresponde al 52.9% de los casos. Le sigue el grupo de 4 a 6 años con 9 pacientes (26.4%), seguido del grupo de 7 a 9 años con 4 pacientes con 11.7%. El grupo de edad menos afectado es el de 10 a 12 años con 3 pacientes registrados que corresponde al 9%. No hubo pacientes hospitalizados mayores de 14 años (Tabla 6. Gráfica 4).

Tabla 6. Pacientes hospitalizados incluidos en el estudio. Distribución por grupos de edad.

RANGOS DE EDAD	NO. DE PACIENTES
1 a 3 años	18
4 a 6 años	9
7 a 9 años	4
10 a 13 años	3

Gráfica 4. Pacientes hospitalizados incluidos en el estudio. Distribución y frecuencia por grupos de edad.



En el 35.3% de los casos se presentó fiebre: de 38°C a 38.8°C en el 23.5% de los casos y >39°C en el 11.7%.

En todos los casos se presentó prurito y se describieron lesiones eritematosas máculo-papulares; sólo en 1 paciente (2.9%) se describen vesículas de predominio facial (caso de SSJ). Al momento del ingreso la extensión de las lesiones se describe como generalizada sin especificar el sitio de inicio y la distribución posterior. En el 14.7% de los casos además de la piel se afectaron mucosas, siendo la mucosa conjuntival la más afectada. En el 2.9% de los casos se afectaron más de 2 mucosas: mucosa conjuntival, oral, vaginal y urinaria, este caso correspondió a SSJ. (Tabla 7)

De los 34 pacientes, el 61.7% (21 casos) recibieron algún tipo de antimicrobiano, de 2 pacientes (el 5.8%), uno de ellos con SJS, recibieron anticonvulsivos. El caso de SSJ se asoció a lamotrigina. En el caso de EM se trató de difenilhidantoína y posteriormente con fenitoína. En el 44% se asoció a ingesta previa de AINES. En el 41% de los casos (14 pacientes) recibieron más de un medicamento. (Tabla 8)

Tabla 7. Cuadro clínico. No. De pacientes afectados y su porcentaje.

Características Clínicas	No. Pacientes	Porcentaje (%)
Fiebre		
38°C a 38.8°C	8	23.5%
>39°C	4	11.7%
Tipo de lesión		
Máculas eritematosas	34	100%
Pápulas eritematosas	34	100%
Vesículas	1	2.9%
Extensión de la lesión al momento del ingreso	Generalizada	100%
Prurito	34	100%
Dolor en piel (ardor)	1	2.9%
Afección de mucosas		
1 sitio (conjuntival)	5	14.7%
2 ó más sitios	1	2.9%
Afección a órganos internos	1	2.9%
Decesos	0	0%

Tabla 8. Medicamentos relacionados con EM, SSJ, NET ingeridos dentro de las 4 semanas previas al ingreso.

4 semanas previas	No. Pacientes	Porcentaje (%)
Antibióticos	21	61.7%
Anticonvulsivos	2	5.8%
Antiinflamatorios no esteroideos (AINES)	15	44.1%

Los antibióticos asociados fueron en el 17.6% de los casos en el mismo porcentaje para trimetoprim con sulfametoxazol, amoxicilina con ácido clavulánico

y furazolidona. Los menos relacionados fueron cefixima, cefdinir, azitromicina y otros no especificados (Tabla 9)

Tabla 9. Antibióticos relacionados con EM en los pacientes estudiados.

Antibióticos	No. Pacientes	Porcentaje (%)
Trimetoprim/Sulfametoxazol	6	17.6%
Amoxicilina + ácido clavulánico	6	17.6%
Furazolidona	6	17.6%
Cefalexina	4	11.7%
Cefixima	1	2.9%
Cefdinir	1	2.9%
Azitromicina	1	2.9%
No especificados	1	2.9%

Fueron 14 pacientes quienes recibieron AINES lo cual representa el 41.1% de los casos, 8 de ellos (el 23.5% recibieron solo un tipo de AINES) y en 6 (17.6%) de ellos se administraron dos o más AINES (Tabla 10). El más usado fue el paracetamol en 11 casos (78.5%), seguido por el nimesulide en 5 casos (35.7%) en 3 pacientes se administró ibuprofeno y el diclofenaco respectivamente lo cual representa el 21.4%. Sólo en 1 caso se administró metamizol (7.1%) (Tabla 11).

Tabla 10. Antiinflamatorios no esteroideos relacionados (AINES) con Eritema Multiforme. Administración de 1 ó más

Antiinflamatorios No Esteroideos	No. Pacientes	Porcentaje (%)
Sólo un medicamento	8	23.5%
Más de un medicamento	6	17.6%

Tabla 11. Tipo de Antiinflamatorios no esteroideos relacionados con AINES (Porcentaje de pacientes con el antecedente).

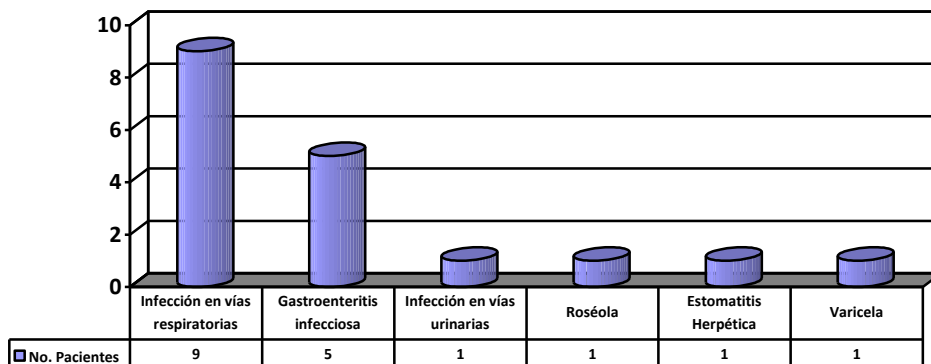
Antiinflamatorios No Esteroides	No. Pacientes	Porcentaje (%)
Paracetamol	11	78.5%
Nimesulide	5	35.7%
Ibuprofeno	3	21.4%
Diclofenaco	3	21.4%
Metamizol	1	7.1%

En el 50% de los casos se presentó algún tipo de infección dentro de las 4 semanas previas al inicio de las lesiones dermatológicas siendo en el 26.4% infección en vías respiratorias altas, en el 14.7% gastroenteritis infecciosa (que por frecuencia de acuerdo al grupo de edad probablemente de origen viral) (Tabla 12. Gráfica 5).

Tabla 12. Antecedentes de infección previa al inicio de las lesiones dermatológicas. Tipos de infección y su frecuencia.

Infección previa (4 semanas)	No. Pacientes	Porcentaje (%)
Infección en vías respiratorias superiores	9	26.4%
Gastroenteritis infecciosa	5	14.7%
Infección en vías urinarias	1	2.9%
Roséola	1	2.9%
Estomatitis Herpética	1	2.9%
Varicela	1	2.9%

Gráfica 5. Antecedentes de infección previa al inicio de las lesiones dermatológicas. Tipos de infección y número de pacientes afectados.



Los antecedentes de alergia se presentaron en 11 casos lo cual representa el 32.3%. Alergias tanto alimentarias, respiratorias y medicamentosas. No se reportaron alergias en piel como dermatitis alérgica. En el 11.7% de los casos se presentó como antecedente familiar algún tipo de alergia (atopia) (Tabla 13).

Tabla 13. Relación de los tipos de alergia y el número de pacientes que las presenta.

Antecedentes	No.Pacientes	Porcentaje (%)
Alergias alimentarias	3	8.8%
Alergias respiratorias	4	11.7%
Alergias medicamentosas	6	17.6%
Atopia familiar	4	11.7%

El tiempo promedio de hospitalización para Eritema Multiforme es de 3 días, en el caso de Stevens-Johnson fue de 32 días y fue el único caso que requirió manejo en la terapia intensiva pediátrica.

Dentro de los estudios realizados sólo a 21 pacientes (61.7%) se les realizó biometría hemática completa encontrando leucocitosis con más de 10500 leucocitos a 14 casos (41.1%), sólo un caso con leucopenia con leucocitos menores a 5000 (2.9%) y 6 casos con niveles dentro de parámetros normales.

A 4 (11.7%) pacientes se les tomaron pruebas de función hepática y de estos casos el 75% como único dato alterado altos niveles de deshidrogenasa láctica.

A 12 pacientes (35.3%) se les realizaron pruebas de función renal, siendo en todos los casos (100%) normales.

Sólo a 6 de los pacientes se les tomaron reactantes de fase aguda velocidad de sedimentación globular (VSG). Reportándose elevada con un valor mínimo encontrado de 14 y el valor máximo de 35.

En ningún caso se tomó biopsia de piel. Tampoco se realizaron serología ni para *Mycoplasma pneumoniae* ni para Herpes Virus Simple.

En el tratamiento hospitalario se utilizaron esteroides intravenosos en el 97% de los pacientes el más utilizado fue hidrocortisona y la dosis más utilizada fue de 10mgkgdía. La metilprednisolona se utilizó en el 20.5% a 2mgkgdosis de inicio y 2mgkgdía como dosis de mantenimiento. La dexametasona sólo en 2 pacientes (5.8%) a la dosis de 1mgkgdía (Tabla 14).

Los esteroides vía oral (prednisolona) se utilizaron previos al egreso de 1 a 2mgkgdía en 2 ó 3 tomas.

Tabla 14. Tratamiento con diferentes tipos de esteroides.

Esteroides	Dosis	No. Pacientes	Porcentaje (%)
Hidrocortisona	10mgkgdía	33	97%
Metilprednisolona	2mgkgdosis inicial	7	20.5%
	2mgkgdía		
Dexametasona	1mgkgdía	2	5.8%

Se complementó el tratamiento con antihistamínicos en 28 casos lo que representa el 82.3% de la población estudiada.

Sólo en el caso de Síndrome de Stevens-Johnson se administraron dos dosis de inmunoglobulina humana intravenosa a dosis de 1grkg cada una.

La frecuencia de presentación del Eritema Multiforme en el Hospital Infantil Privado por cada 1000 pacientes hospitalizados durante el periodo del 2005 hasta junio del 2010 se resumen en la siguiente tabla, la frecuencia más alta registrada se observó en el 2005, seguida del 2009 y 2010 (Tabla 15).

Tabla 15. Frecuencia por año de Eritema Multiforme (EM) y Stevens Johnson (SSJ)

AÑO	2010	2009	2008	2007	2006	2005
Total Hospitalizacos EM	4	10	9	9	7	12
Total Hospitalizados SSJ	0	0	2	0	0	0
Total Hospitalizados por año	2223	4687	5445	5458	4693	5555
FRECUENCIA EM x cada 1000	1.8	2.1	1.7	1.6	1.5	2.2
FRECUENCIA SJS x cada 1000	0	0	0.4	0	0	0

9. DISCUSIÓN

En este estudio encontramos que el Eritema Multiforme se presenta en 2.1 de cada 1000 pacientes hospitalizados en un periodo del 01 de enero del 2005 al 30 junio de 2010, con discreto predominio del sexo femenino a diferencia de lo que reportan muchos autores^{1,2,5,7} en donde hay predominio del sexo masculino.

El Eritema Multiforme se presenta con mayor frecuencia que el complejo Stevens Johnson – Necrólisis Epidérmica Tóxica de acuerdo a lo reportado por Ruiz- Maldonado en el Instituto Nacional de Pediatría en México¹⁵. En este estudio encontramos hasta 26 veces más frecuente el EM que el SSJ y NET.

Reconocer la etiología de las reacciones cutáneas adversas severas es difícil ya que suelen presentarse en escenarios clínicos complicados en donde existe exposición a múltiples agentes⁴. Encontramos en el 50% de los casos con Eritema Multiforme datos de infección previa principalmente a nivel de vías respiratorias superiores seguidas de infecciones gastrointestinales que por el grupo de edad hace suponer se trate de etiología viral. En ningún caso pudo identificarse infección por *Mycoplasma pneumoniae*. En el 61.7% de los casos se encontró el antecedente de ingesta de antimicrobianos siendo los tres más frecuentes el trimetoprim con sulfametoxazol⁸, la amoxicilina con ácido clavulánico⁹ y la furazolidona. En el 44.1% de los casos hubo ingesta de analgésicos no esteroideos¹⁰ principalmente de paracetamol. Sólo en dos casos hubo ingesta de anticonvulsivos, siendo uno de esos casos fue el caso de Síndrome de Stevens-Johnson asociado específicamente a lamotrigina¹².

El Eritema Multiforme no tiene un tratamiento específico. La terapéutica parenteral con corticosteroides suprime los síntomas en tanto que la enfermedad sigue su curso, pero podría ser cuestionada por la reciente observación de que una recidiva herpética podría actuar como un factor desencadenante. Ya que el eritema multiforme es un padecimiento autolimitante, la terapéutica es de apoyo y se enfoca hacia la reducción del dolor, la prevención de infección y acortar el proceso, pero la tendencia actual es no utilizar corticosteroides pues no está

demostrado que acorte la duración de la enfermedad y pueden estar asociados a un aumento en la frecuencia de los brotes de eritema multiforme y su cronicidad.

Respecto al paciente con Síndrome de Stevens-Johnson cabe mencionar que ingresó al hospital con el diagnóstico de gingivostomatitis herpética y exantema viral (Figura 6), con el antecedente de la toma de ácido valpróico y reciente inicio de lamotrigina, de acuerdo a los reportes existentes el riesgo de presentar una reacción mucocutánea adversa severa se eleva cuando se coadministran ambos anticonvulsivos y se pueden presentar en el lapso de 2 a 8 semanas de haber iniciado el tratamiento²¹ (Figura 7).

Figura 6. Femenino de 8 años 10 meses con 24 horas de evolución. Ingesta de ácido valpróico y lamotrigina. Diagnóstico de Ingreso: Gingivostomatitis herpética y Exantema viral)



El diagnóstico fue clínico en todos los casos, desafortunadamente no se realizó biopsia y estudio histopatológico de las lesiones, cuyos hallazgos no son patognomónicos. El examen histológico revela intensa necrosis epidérmica eosinofílica que es discreta en el Síndrome de Stevens-Johnson. Hay casos en los cuales es imposible el diagnóstico diferencial.

En todos los casos se suspendieron los medicamentos previamente usados, anti-inflamatorios, antimicrobianos, anticomiciales. En el 97% de los casos se utilizaron anti-inflamatorios esteroideos, siendo la hidrocortisona la más frecuentemente usada, de acuerdo a lo reportado en la literatura es controvertido su uso⁵. Se utilizó gammaglobulina únicamente en el paciente con Síndrome de Stevens-Johnson ^{11,13,15}. Está descrito que altas dosis de 1 a 2 grkgdosis de gammaglobulina (inmunoglobulina humana intravenosa) interfiere con la unión del ligando Fas a su receptor FAS en el queratinocito, inhibiendo la muerte celular programada (apoptosis) de éste, disminuyendo rápidamente la progresión de las lesiones dérmicas. Pequeñas series con valor limitado, sugieren que la gammaglobulina podría ser un tratamiento eficaz que reduce substancialmente el progreso de la enfermedad y el riesgo de muerte. Sin embargo Bachot²² y colaboradores encontraron que esto no siempre ocurre, ya que la apoptosis del queratonocito se ve estimulada de manera severa por diferentes vías simultáneas en donde el bloqueo del receptor Fas no es suficiente para detener tal activación por lo que la gammaglobulina no puede utilizarse de manera rutinaria y la función renal debe estar conservada y adecuadamente valorada^{14,22}. (Figura 7)



Figura 7. Femenino de 8 años 10 meses. En tratamiento con ácido valpróico y lamotrigiina. Lesiones maculopapulares en diana y vesiculo ampollares en cara evolucionan a desprendimiento epidèrmico con signo de Nikolsky Positivo. Diagnóstico de egreso: Síndrome de Stevens Johnson. Se manejó por 32 días en la terapia intensiva pediátrica.

10. CONCLUSIONES

El virus del Herpes es un factor de riesgo asociado al EM cuyo principal problema clínico es el riesgo de recurrencia^{1,2,3}.

El SSJ y el NET son alteraciones mucocutáneas raras con características clínicas homogéneas, potencialmente letales y con alta probabilidad de haber sido inducidos por fármacos, es por eso que en cuanto se sospeche alguna de estas dos entidades los pacientes deben ser enviados de inmediato a una unidad de cuidados intensivos^{1,2,4}.

La identificación temprana de las reacciones cutáneas adversas severas así como la severidad son la piedra angular del tratamiento y prevención de la progresión. Se requiere un interrogatorio intencionado, minucioso así como una descripción detallada y completa de la erupción cutánea. Reconocer el tipo de reacción es relativamente sencillo, no así el agente causal. Por lo cual el diagnóstico además de clínico debe apoyarse en los cambios histológicos a través de la toma de biopsia de piel afectada¹⁵.

El manejo difiere de acuerdo a la severidad de la erupción.

11. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Auquier-Dunani A, Mockenhaupt M, Naldi L, et al. Correlations Between Clinical Patterns and Causes of Erythema Multiforme Majus, Stevens-Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis. *Arch Dermatol* 2002;138:1019-24.
2. Patel N and Patel D. Erythema Multiforme Syndrome. *Am J Med*, 2009;122(7),623-25.
3. Hosaka H, Ohtoshi S. Erythema multiforme, Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Frozen-section diagnosis. *J Dermatol* 2010;37:407–12.
4. Segal A, Doherty K, Leggott J, et al. Cutaneous Reactions to Drugs in Children. *Pediatrics* 2007;120(4):e1082-95.
5. Knowles S, Schear N. Recognition and Management of Severe Cutaneous Drug Reactions. *Dermatol Clin* 2007;25:245-53.
6. González-Delgado P, Blanes M, Soriano V, et al. Erythema multiforme to amoxicillin with concurrent infection by Epstein-Barr virus. *Allergol et Immunopathol* 2006;34(2):76-8.
7. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, et al. Medications as Risk Factors of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Children: a Pooled Analysis. *Pediatrics* 2009;123(2):e297-e303.
8. Svensson C, Cowen E, Gaspari A. Cutaneous Drug Reactions. *Pharmacol Rev* 2000;63:357-79.
9. Gamboa P, The Epidemiology of Drug Allergy-Related Consultations in Spanish Allergology Services: Alergológica-2005. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009;19(2):45-50.
10. Woei L, Lancovici M, Wen C, et al. Severe Anaphylactic Reaction to Ibuprofen in a Child With Recurrent Urticaria. *Pediatrics* 2007;170(3):e742-44.
11. Fromowitz J, Ramos-Caro F, Flowers F. Practical guidelines for the management of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *I J Dermatol* 2007;46:1092-94.

12. Sharma V, Sethuraman G, Minz A. Stevens Johnson Syndrome, Toxic Epidermal Necrolysis and SJS-TEN overlap: A retrospective study of causative drugs and clinical outcome. *Indian J Dermatol, Venereol and Leprol* 2008;74(3):238-40.
13. Hebert A, Bogle M. Intravenous immunoglobulin prophylaxis for recurrent Stevens Johnson Syndrome. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(2):286-88.
14. Endorf F, Cancio L, Gibran N. Toxic Epidermal Necrolysis Clinical Guidelines. *J Burn Care Res* 2008;29(5):706-12.
15. Kühn-Córdova I, Ramírez-Bouchan D, Gamboa-Marrufo JD. Uso de inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson. *An Pediatr (Barc)*. 2007;67(1):68-73.
16. Gueudry J, Roujeau JC, Binaghi Met al. Risk Factors for the Development of Ocular Complications of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Arch Dermatol*. 2009;145(2):157-62.
17. Chen KT, Twu SJ, Chang HG, et al. Outbreak of Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis Associated With Mebendazole and Metronidazole Use Among Filipino Laborers in Taiwan. *Am J Public Health* 2003;93:489-92.
18. Ayangco L, Rogers R, Oral manifestations of erythema multiforme. *Dermatol Clin* 2003;21:195–205.
19. Krosowka D, Szymanek M, Schwartz R, et al. Cutaneous effects of the most commonly used antidepressant medication, the selective serotonin reuptake inhibitors. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:848-53.
20. Gavaldá-Esteve C, Murillo-Cortés J, Poveda-Roda R, et al. Eritema multiforme. Revisión y puesta al día. *RCOE* 2004;9(3):415-23.
21. Hillas O, Charneski L. Case report: Lamotrigine-induced Stevens-Johnson Syndrome. *Am J Health-Syst Pharm*. 2007; 64:273-5.
22. Bachot M, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous Immunoglobulin Treatment for Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Arch Dermatol*. 2003;139:33-6.