



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ”**

**“EXPERIENCIA EN EL USO DE INMUNOGLOBULINA
INTRAVENOSA EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE
STEVENS-JOHNSON Y NECROLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA EN EL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI,
SERIE DE CASOS Y REVISIÓN DE LA LITERATURA”**

F -2012-3601- 13

T E S I S

QUE PRESENTA

DR. IVÁN FIDEL FLORES LÓPEZ

PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE:

MEDICINA INTERNA

ASESORES DE TESIS:

DR. GUILLERMO FLORES PADILLA

DRA. ELSA ABURTO MEJÍA



MÉXICO, D.F.

2012



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.

DRA. DIANA G. MENEZ DIAZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. HAIKO NELLEN HUMMEL
PROFESOR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DR. GUILLERMO FLORES PADILLA
MEDICO ADSCRITO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

DRA ELSA ABURTO MEJIA
MEDICO ADSCRITO DE MEDICINA INTERNA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación	3SE	Unidad de Adscripción	Hospital de Especialidades	CMN S XXI
Autor				
Apellido Paterno	Flores	Materno	López	Nombre Iván Fidel
Matrícula	99387542	Especialidad	Medicina Interna	
Fecha Grad.	28/02/2012	No. de Registro	F-2012-3601-13	

Título de la tesis:

EXPERIENCIA EN EL USO DE INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA EN EL TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON Y NECROLISIS EPIDERMICA TOXICA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI, SERIE DE CASOS Y REVISION DE LA LITERATURA

Resumen

Antecedentes. La necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) son reacciones cutáneas raras, graves y potencialmente mortales asociadas comúnmente con el uso de medicamentos. El tratamiento se basa en la pronta retirada del medicamento y cuidados de soporte; no existe tratamiento farmacológico específico que haya demostrado eficacia. Como consecuencia del descubrimiento del potencial anti-Fas in vitro de la inmunoglobulina, se ha probado para el tratamiento de la NET, y sus efectos reportados en diferentes estudios no controlados actualmente no son concluyentes. **Objetivo** describir la respuesta del uso de inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento del SSJ y NET en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI. **Metodología** se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, se revisaron expedientes de pacientes derechohabientes del IMSS, del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de SSJ y NET, que recibieron tratamiento con inmunoglobulina IV en el periodo comprendido de marzo de 2008 a diciembre de 2011. **Resultados** 6 pacientes cumplieron criterios diagnósticos para SSJ y/o NET y recibieron tratamiento con inmunoglobulina IV, 5 pacientes de sexo femenino (83.33%) y un masculino (16.6%) todos los casos se relacionaron con la ingesta de fármacos, el trimetoprim sulfametoxazol en un 33.3%. Dentro de las manifestaciones clínicas al ingreso, el 66.6 % de los pacientes presentaron fiebre, el porcentaje de superficie corporal afectada durante el desarrollo de la enfermedad, en el 83.3% de los casos presentaron una afección mayor al 10%, la totalidad de los pacientes presentaron una afección de 2 o más mucosas y el 50% de los pacientes requirió manejo avanzado de la vía aérea. En cuanto al tratamiento, los pacientes con una estancia hospitalaria promedio de 32 días, todos recibieron inmunoglobulina IV, calculada entre 1 a 3 mg/kg. con un promedio de 4 días de duración de la infusión, no ocurrieron defunciones. **Conclusiones.** El SSJ y la NET son reacciones potencialmente fatales, por lo cual es necesarios un diagnostico precoz, para ofrecer un tratamiento oportuno y disminuir la morbi-mortalidad asociada a dichas patologías, para el tratamiento se requiere un equipo multidisciplinario por los servicios de Medicina Interna, Dermatología, Oftalmología y Terapia Intensiva. Ante la ausencia de un tratamiento estandarizado, se recomienda el uso de inmunoglobulina IV, la cual debe ser iniciada de forma temprana.

Palabras Clave:

1) Necrólisis epidérmica tóxica 2) Síndrome de Stevens-Johnson 3) Inmunoglobulina

Pags. 46

Tablas 3

Tipo de Investigación: _____

Tipo de Diseño: _____

Tipo de Estudio: _____

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, Fidel y Lourdes, les agradezco su incondicional apoyo, su guía y su confianza en la realización de mis sueños. Soy afortunado por contar siempre con su amor, comprensión y ejemplo.

A mis hermanas Mariela y Karina con mucho cariño, por su amistad, comprensión y por estar ahí, en cada momento importante de mi vida.

A ti Vanessa que desde el inicio de esta aventura sigues dándome ánimo para terminar este proceso, por tu paciencia, por entender mis ausencias y compartir mis sueños, pero sobre todo por tu amor incondicional.

A mis maestros, el Dr. HaikoNellenHummel, Dr. Guillermo Flores Padilla, Dr. Fernando Laredo Sánchez, Dra. Elsa Aburto, Dr. José Malagón Rangel y al Dr. Ismael Ayala quienes compartieron sus conocimientos y su amor por la Medicina Interna, y han dejado una huella profunda en mi vida.

INDICE

Resumen.....	1
Antecedentes.....	3
Justificación.....	16
Planteamiento del problema.....	17
Pregunta general.....	17
Objetivo.....	18
Tipo de estudio	18
Universo de trabajo.....	18
Variables.....	19
Criterios de selección.....	26
Metodología.....	27
Consideraciones éticas.....	27
Recursos.....	28
Resultados	29
Análisis y Discusión.....	35
Conclusiones.....	39
Bibliografía.....	40
Anexos.....	44

RESUMEN

Antecedentes. La necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) son reacciones cutáneas raras, graves y potencialmente mortales asociadas comúnmente con el uso de medicamentos. El tratamiento se basa en la pronta retirada del medicamento y cuidados de soporte; no existe tratamiento farmacológico específico que haya demostrado eficacia. Como consecuencia del descubrimiento del potencial anti-Fas in vitro de la inmunoglobulina, se ha probado para el tratamiento de la NET, y sus efectos reportados en diferentes estudios no controlados actualmente no son concluyentes. **Objetivo.**- Describir la respuesta del uso de inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento del SSJ y NET en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI. **Metodología.**- Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo se revisaron expedientes de pacientes derechohabientes del IMSS, del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de SSJ y NET, que recibieron tratamiento con inmunoglobulina IV en el período comprendido de marzo de 2008 a diciembre de 2011. **Resultados.**- 6 pacientes cumplieron criterios diagnósticos para SSJ y/o NET y recibieron tratamiento con inmunoglobulina IV, 5 pacientes de sexo femenino (83.33%) y un masculino (16.6%). Todos los casos se relacionaron con la ingesta de fármacos, el trimetoprim sulfametoxazol en un 33.3%. Dentro de las manifestaciones clínicas al ingreso, el 66.6 % de los pacientes presentaron fiebre, el porcentaje de superficie corporal afectada durante el desarrollo de la enfermedad, en el 83.3% de los casos presentaron una afección mayor al 10%, la totalidad de los pacientes presentaron una afección de 2 o más mucosas y el 50% de los pacientes requirió manejo avanzado de la vía aérea. En cuanto al tratamiento, los pacientes con una estancia hospitalaria promedio de 32 días, todos recibieron inmunoglobulina IV calculada entre 1 a 3 mg/kg. con un promedio de 4 días de duración de la infusión, no ocurrieron defunciones. **Conclusiones.**- El SSJ y la NET son reacciones potencialmente fatales, por lo cual es necesario un diagnóstico precoz, para ofrecer un tratamiento oportuno y disminuir la morbi-mortalidad asociada a dichas patologías, para el tratamiento se requiere un equipo multidisciplinario por los servicios de Medicina Interna, Dermatología, Oftalmología y Terapia Intensiva. Ante la ausencia de un tratamiento estandarizado, se recomienda el uso de inmunoglobulina IV en una dosis de 1 a 3 mg/kg, la cual debe ser iniciada de forma temprana.

1. Datos del alumno
<p>Flores López Iván Fidel 55 33 77 25 21 Universidad Nacional Autónoma de México Facultad de Medicina Medicina Interna 508220092</p>
2. Datos de los asesores
<p>Flores Padilla Guillermo Aburto Mejía Elsa</p>
3. Datos de la tesis
<p>“EXPERIENCIA EN EL USO DE INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA EN EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DE STEVENS-JOHNSON Y NECRÓLISIS EPIDERMICA TOXICA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI, SERIE DE CASOS Y REVISION DE LA LITERATURA” 46 pp 2012</p>

1. ANTECEDENTES

La necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) constituyen un espectro de la misma enfermedad, compartiendo aspectos etiológicos, patogenéticos, histológicos y terapéuticos. Son reacciones cutáneas raras, pero graves y potencialmente mortales; asociadas comúnmente con el uso de medicamentos. La NET y el SSJ se distinguen clínicamente del eritema multiforme que se considera una enfermedad distinta.^{1,2.}

El SSJ fue descrito por primera vez en 1922, como un síndrome mucocutáneo, que se caracterizó por presentar conjuntivitis purulenta, estomatitis, con extensa necrosis de la mucosa y “eritema multiforme like”, con un curso prolongado y con resultados potencialmente letales.^{3,4.}

En 1956 Lyell⁴ describió cuatro pacientes con erupción semejante a la de la piel de los quemados, que él llamó necrólisis epidérmica tóxica. Hoy en día, el SSJ y la NET son considerados como dos extremos de un espectro de la misma enfermedad, asociadas al uso de drogas, diferentes sólo por el grado de desprendimiento de la piel.

El SSJ fue descrito en 1922, cuando Stevens-Johnson describieron los casos de dos niños con fiebre, estomatitis, conjuntivitis y una erupción cutánea diseminada compuesta por máculas parduzcas y purpúricas.⁵ Los autores creían describir una nueva enfermedad, distinta del eritema multiforme. Se observó que algunos de los casos diagnosticados como SSJ evolucionaban hacia NET, por lo que se estableció un nexo entre ambos que continúa siendo aceptado. Sin embargo,

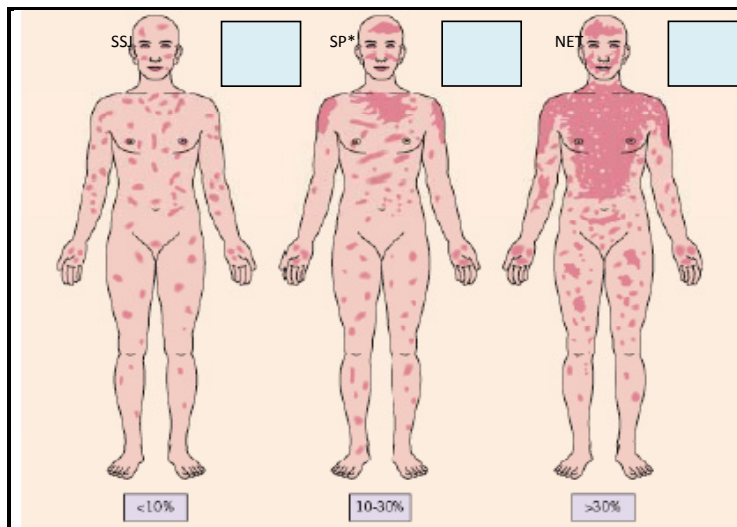
posteriormente se denominó SSJ al eritema multiforme mayor, definido como aquel que afecta a la piel y dos o más mucosas, iniciando la confusión entre unos cuadros y otros. De esta forma todos estos cuadros acabaron agrupados dentro de un controvertido espectro de enfermedad, proponiéndose la denominación de “síndrome mucocutáneo”, que incluía enfermos con gravedad, clínica y etiología muy distintas.⁶

Por lo tanto, en 1993 se planteó la necesidad de definir inequívocamente estos cuadros. Se publicó una clasificación basada en el tipo de lesiones y el porcentaje de superficie corporal erosionada (signo de Nikolsky).⁷ La conclusión fundamental del trabajo fue que, se pueden distinguir el eritema multiforme mayor del SSJ, así, los pacientes con eritema multiforme mayor presentan, además de las erosiones mucosas, placas en diana típicas con distribución predominantemente acral; no se encontraron casos con más del 10% de superficie corporal afectada. El SSJ ocasiona también erosiones mucosas, pero las lesiones corporales son máculas de tono purpúrico, con tamaño y forma irregulares, con tendencia a la confluencia, signo de Nikolsky y localización predominante en el tronco, no observándose lesiones en diana típicas. Lo que distingue clínicamente al eritema multiforme mayor y SSJ, no es el número de mucosas afectadas como se afirmaba previamente, sino la morfología de las lesiones. Posteriormente surgieron pruebas de que ambos responden a etiologías distintas,⁸ incluso de que su histología es distinta.⁹ El eritema multiforme mayor suele ser recurrente, postinfeccioso, con baja morbilidad y nula mortalidad. Histológicamente presenta un patrón inflamatorio, con infiltrado liquenoide y necrosis de queratinocitos basales. Se

sigue aceptando que los pacientes con SSJ o NET constituyen un espectro de la misma enfermedad, con lesiones similares, y distinguibles del eritema multiforme por su etiología, histología, pronóstico y tratamiento.

El porcentaje de superficie corporal afectada es de capital importancia pronóstica. Cabe destacar que sólo la piel necrótica que ya se ha desprendido (Nikolsky positivo) se debe contar para la evaluación de la magnitud de la afectación de la piel. Bastuji-Garin⁷ y colaboradores clasificaron a los pacientes en 3 grupos según el grado de desprendimiento de la piel: Se denomina SSJ cuando afecta a menos del 10% de la superficie corporal y NET cuando afecta a más del 30%, los casos intermedios con una superficie erosionada entre el 10 y 30%, se clasifican como síndrome de superposición.

Figura 1. Representación de SSJ, sobreposición y NET. Muestra el porcentaje de desprendimiento de la epidermis.



(Adaptado de la Fig. 21.9 Bologna y Bastuji-Garin S. et al. arco Derm129). *Sobreposición

Al inicio del cuadro clínico, mientras el despegamiento cutáneo no se ha producido en su totalidad, las dos enfermedades son habitualmente indistinguibles, excepto los casos infrecuentes que sólo tienen despegamiento cutáneo, sin lesiones maculosas, que se clasifican como NET.

SSJ y la NET son enfermedades raras. La incidencia en Europa es 1.89 casos por millón de habitantes por año¹⁰, con similar frecuencias en Estados Unidos.¹¹

¹²Se ha asociado un fondo genético, enfermedades coexistentes como el VIH, tuberculosis, neoplasias y radioterapia entre otras.¹³

La NET (o síndrome de Lyell) se manifiesta por la aparición repentina de fiebre, rash eritematoso, ampollas, separación de grandes extensiones de epidermis de la dermis, conjuntivitis purulenta, mucositis con afección oral y genital manifestando una toxicidad sistémica. La piel es dolorosa al tacto, por lo general, las lesiones se manifiestan durante un período de 2 a 15 días, pero una necrólisis masiva con participación de toda la superficie corporal puede ocurrir en 24 horas^{1,14,15}. La anemia y linfopenia son manifestaciones comunes, la presencia de neutropenia indica un peor pronóstico.¹⁵La inflamación de la superficie de mucosas internas, como lo es a nivel gastrointestinal y del tracto respiratorio es una manifestación común de la NET. La NET puede estar asociada con alteraciones metabólicas, falla orgánica múltiple, sepsis, hemorragia gastrointestinal y tromboembolia pulmonar. En general la tasa de mortalidad de la NET es de aproximadamente del 30%.¹⁵

Las manifestaciones por lo tanto se pueden dividir en dos fases: aguda y tardía. Los síntomas iniciales son generalmente inespecíficos e incluyen fiebre, picor en los ojos, y disfagia. Estos síntomas suelen preceder a las manifestaciones cutáneas; los sitios más afectados son, el tronco, cara, palmas y plantas.¹⁷ El eritema y erosiones de mucosa bucal, genital y ocular están presentes en casi todos los pacientes, y en algunos casos las vías respiratorias¹⁶ y el tracto gastrointestinal también se ven afectados. La afección ocular en el inicio de la enfermedad es frecuente y puede ir desde una conjuntivitis aguda, edema palpebral, eritema, descarga ocular, formación de membranas o pseudomembranas, erosión corneal y en casos graves la formación de lesiones cicatriciales, simbléfaron y ulceración de la córnea. La gravedad de las manifestaciones oculares no predice las complicaciones tardías.

La morfología de las lesiones en la piel de forma temprana incluye máculas eritematosas, que tienen una tendencia a la rápida fusión, asociado con afección de las mucosas nos debe hacer sospechar en el inicio de la enfermedad, para garantizar un diagnóstico temprano; la confirmación con una biopsia inmediata de la piel es prioritario. El examen histológico es importante con el fin de descartar diagnósticos diferenciales, tales como enfermedades ampollosas autoinmunes, erupción bullosa ocasionada por drogas, pustulosis exantemática aguda generalizada y por a su rareza en los adultos, con un síndrome de piel escaldada por estafilococo.^{1,2, 15, 17}

En una segunda fase, grandes áreas de desprendimiento de la epidermis se pueden observar. El signo de Nikolsky es positivo si a la presión mecánica induce desprendimiento de la epidermis, pero no es específico para NET o SJS, ya que también puede ser positivo, en enfermedades autoinmunes ampollas de la piel, por lo cual es necesario el diagnóstico histológico.

Las secuelas son características comunes de la fase tardía de NET, hasta en un 75% de los casos, con manifestaciones típicas incluyendo hiper o hipopigmentación (62.5%), distrofias ungueales (37.5%), queratinización conjuntival (62.5%), y la queratoconjuntivitis seca (50%).^{18, 19}

Según el estudio de Yip y colaboradores el 50% de los pacientes con NET desarrollan complicaciones oculares tardías, por orden decreciente de frecuencia, ojo seco 46% de los casos, triquiasis 16%, simbléfaron 14%, distiquiasis 14%, pérdida de la visión (5%), entropión 5%, anquilobléfaron 2%, lagofthalmos 2% y ulceración de la córnea 2%. Las cicatrices hipertróficas sólo se presentan en muy pocos pacientes.²⁰

Tabla 1. Manifestaciones clínicas del SSJ, Sobreposición y NET.

ENTIDAD CLINICA	SSJ	SOBREPOSICION	NET
Lesiones primarias	Lesiones rojas oscuras. Lesiones en diana atípicas.	Lesiones rojas oscuras. Lesiones en diana atípicas.	Placas eritematosas pobremente delineadas. Desprendimiento de la epidermis espontaneo o por fricción. Lesiones rojas oscuras. Lesiones en diana atípicas.
Distribución	Lesiones aisladas. Confluentes (+) en cara y tronco.	Lesiones aisladas. Confluentes (++) en cara y tronco.	Lesiones aisladas (raro). Confluentes (+++) en cara y tronco y otras partes.
Afección de mucosas	Si	Si	Si
Síntoma sistémicos	Usualmente	Siempre	Siempre
% de superficie corporal afectada	Menos del 10%	Entre el 10 y 30 %	Mas del 30 %

Data from Bachot N, Revuz J, RoujeauJC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens- Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. ArchDermatol 2003;139:33.

La patogenia de estas dos afecciones no se entiende completamente, pero se cree que es inmune. La histopatología de las lesiones en el SSJ / NET muestra que los queratinocitos sufren apoptosis seguida de necrosis, esta es la base patogénica del desprendimiento generalizado de la epidermis.

Factores genéticos asociados con hipersensibilidad a medicamentos es un asunto complejo que se ha estudiado en diferentes poblaciones y grupos étnicos. Una fuerte asociación entre el HLA, hipersensibilidad a medicamentos y el origen étnico fue descubierto por Chung y colaboradores que mostró una fuerte asociación entre chinos Han, el HLA-B * 1502, SSJ y la carbamazepina.^{21, 22}

Otro estudio confirmó la susceptibilidad de los individuos con el HLA-B * 1502 a la carbamazepina en una población de Tailandia.²³ Un estudio pequeño realizado en la India mostro sólo una débil correlación entre el HLA-B * 1502 y la carbamazepina.

De hecho, el estudio europeo (RegiSCAR), realizó la genotipificación del HLA-B en pacientes con reacciones cutáneas graves causadas por drogas como carbamazepina, alopurinol y otros tres medicamentos de alto riesgo (sulfametoxazol, lamotrigina, AINEs del tipo oxicam). Este estudio no encontró una asociación entre el HLA-B * 1502 (europeos) y el desarrollo de SSJ y/o NET asociada al uso de las drogas antes mencionadas.²⁴

Hay otra asociación fuerte entre el genotipo HLA, el uso de alopurinol y el desarrollo de SSJ /NET. De hecho, 100% de los pacientes chinos con reacciones adversas graves al alopurinol fueron HLA-B * 5801 positivos; también esta

asociación se encontró en pacientes Japoneses, en Tailandia y en menor medida en Europeos.²⁵

Las manifestaciones clínicas, histopatológicas e inmunológicas de estas dos afecciones apoyan el concepto que se tratan de reacciones de hipersensibilidad a medicamentos específicos. Hasta la fecha, una fuerte evidencia sugiere una contribución fundamental de las moléculas citotóxicas FasL y granulicina como las principales moléculas responsables de la apoptosis de queratinocitos en SJS y NET.¹⁷

El SSJ y la NET son reacciones de hipersensibilidad a fármacos en las cuales los linfocitos T citotóxicos (CTL) desempeñan un papel en la fase de iniciación; De hecho, en la primera fase de la enfermedad el líquido de las ampollas contiene principalmente linfocitos citotóxicos T CD8,^{26,27} lo que sugiere que el complejo mayor de histocompatibilidad de clase I (MHC) conduce a la expansión clonal de linfocitos T citotóxicos CD8. Estas células T CD8 expresan un antígeno leucocitario cutáneo común (CLA) y son negativos para CD45RA y CD28.

Nassif²⁸ y colaboradores fueron capaces de demostrar que las células T, de la ampolla ejercen actividad citotóxica específica contra linfocitos B y queratinocitos además, demostraron que esta citotoxicidad fue mediada por granzima B. Discrepancias entre la escasez de la infiltración de células del sistema inmune (incluyendo los CTL) en la piel de los pacientes con SSJ / NET y la agramada apoptosis de queratinocitos ha dado lugar a la búsqueda de proteínas citotóxicas y/o citoquinas que pueden "amplificar" el grado de apoptosis de queratinocitos que

por sí sola podría inducir los CTL. Hasta la fecha, la evidencia más fuerte sugiere una contribución fundamental de las moléculas citotóxicas FasL y granulicina como las moléculas responsables de la apoptosis extensa de queratinocitos en SSJ / NET.^{29, 30}

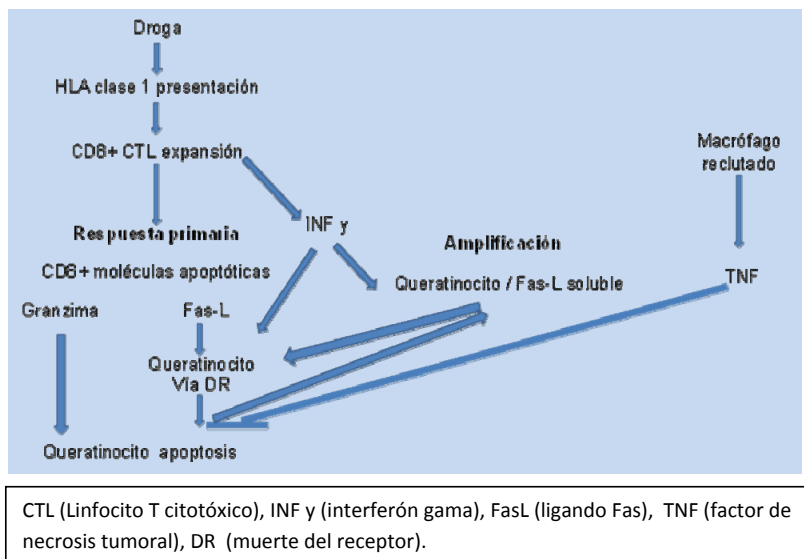
El papel de la molécula FasL y su receptor Fas en la señalización que desencadena la apoptosis de queratinocitos ha sido investigada a través de biopsias en pacientes con NET, investigando el receptor Fas que se expresan en las células linfoides.³⁰ Sin embargo, la relevancia funcional de esta señalización ha sido cuestionada por algunos y por lo tanto su capacidad de inducir muerte de los queratinocitos. Es bien sabido que los queratinocitos son sensibles a los efectos citotóxicos de FasL in vitro y esta sensibilidad se puede aumentar por interferón gamma, una citosina que se sabe están presentes en la piel durante la NET.^{31, 32} Sin embargo, todavía no se entiende completamente como actúa la molécula FasL/Fas en los queratinocitos y cómo el sistema inmune, incluyendo las células T que se encuentran en el líquido de la ampolla pueden regular esto.

El papel de FasL soluble (sFasL) en SSJ/NET sigue siendo controversial. Parece claro ahora que el aumento de los niveles de sFasL se puede encontrar en el suero de pacientes con SSJ/NET, y los niveles de sFasL son consistentemente elevados cuando los análisis se realizan antes del desprendimiento de la piel.³³ FasL soluble es una molécula muy mala como citolítica, por lo que es poco probable que sea solo la única causa de la apoptosis de queratinocitos.³⁴ Sin embargo, un estudio demostró que en el suero de pacientes con SSJ/NET altos niveles de sFasL fueron capaces de inducir la apoptosis de queratinocitos

además, que en sangre periférica las células mononucleares de los pacientes estimulados por la droga causante excretan altos niveles de sFasL.³⁵

Análisis de expresión génica de las células de líquido de la ampolla, y el análisis de líquido de las ampollas de los pacientes con SSJ/NET también han identificado recientemente a la granulicina (proteína citolítica secretada por el CTL, las células NK y células NKT) como una molécula clave responsable de la inducción de la apoptosis de los queratinocitos.²⁹ Las Células encontradas en el líquido de las ampollas expresan altos niveles de mRNA de granulicina, la proteína se encuentra en aumento en el fluido de las ampollas, y la granulicina recombinante imita características del SSJ/NET cuando se inyecta por vía intradérmica en los ratones.³⁶

Figura 2. Posibles vías apoptóticas en la necrólisis epidérmica toxica y sus interacciones.



En conclusión y en base a nuestro conocimiento hasta la fecha, Células T CD8, así como las moléculas citotóxicas (FasL y granulicina) son actores clave en la patogénesis de la SSJ/TEN. Cómo una droga en un paciente dado que desarrolla SSJ/NET regula la función de estas moléculas citotóxicas es tema de la investigación en curso.

El tratamiento en la fase aguda se basa en la pronta retirada de los medicamentos y cuidados de soporte. García Doval y colaboradores ³⁷ demostraron que entre más rápido la droga causante es retirada, el pronóstico es mejor y que los pacientes expuestos a drogas causantes de vida media más larga tienen una mayor mortalidad.

SSJ y la NET son enfermedades potencialmente mortales y por lo tanto, un tratamiento de soporte es parte esencial de la estrategia terapéutica. Un estudio multicéntrico realizado en Estados Unidos mostró una correlación positiva de la derivación precoz a unidades especializadas en cuidados intensivos, tales como unidades de quemados.³⁸

No existe tratamiento farmacológico específico para el SSJ y la NET, que haya demostrado eficacia en ensayos clínicos controlados.

Altas dosis de inmunoglobulinas intravenosas como consecuencia del descubrimiento del potencial anti-Fas de estas in vitro, ³⁰ se han probado para el tratamiento de la NET y sus efectos reportados en diferentes estudios no controlados no son concluyentes.

Los estudios con 10 o más pacientes que han analizado el efecto terapéutico de la inmunoglobulina intravenosa todos, excepto un estudio confirman una tolerancia excelente y una baja toxicidad de esta, cuando se utiliza con precaución adecuada en pacientes con factores de riesgo (insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca, deficiencia de IgA, riesgo de tromboembolia).³⁹

En su conjunto, aunque cada estudio tiene sus sesgos potenciales y muchos estudios no son directamente comparables, algunos estudios sugieren que puede haber un beneficio de la inmunoglobulina IV si se usa en dosis total superior a 2 g / kg durante 3 a 4 días en la mortalidad asociada con NET.³⁹ Teniendo en cuenta que en algunos estudios la administración temprana de inmunoglobulina en NET ha demostrado el potencial para reducir la mortalidad, y teniendo en cuenta los efectos secundarios y el perfil favorable de la inmunoglobulina y la carencia de cualquier otra alternativa terapéutica, se ha probado, para la administración precoz, en los pacientes con formas graves de NET. La administración concomitante de corticoides o inmunosupresores sigue siendo controvertido. Sólo un ciclo de tratamiento con inmunoglobulina intravenosa administrada durante un periodo de 3 a 5 días suele ser necesario en esta condición. La dosis recomendada es diferente de la que se usa en otras enfermedades autoinmunes. Una dosis total de 3 g/kg de peso corporal es generalmente como se recomienda. La inmunoglobulina IV también se ha aplicado en algunos niños con SSJ/NET.^{39, 40} La incidencia de estas dos afecciones es menor en niños que en adultos, pero en dos estudios se señalan una tendencia beneficiosa para su uso.^{54, 55}

Los datos clínicos son insuficientes para extraer conclusiones sobre la eficacia terapéutica de la inmunoglobulina intravenosa. Un estudio multicéntrico, buscando un análisis comparativo se debe realizar para determinar el papel de esta en el tratamiento de pacientes con SSJ y la NET.

Los esteroides sistémicos fueron el tratamiento estándar hasta la década de 1990, aunque su beneficio no se ha demostrado en ensayos clínicos controlados y por lo tanto, su uso sigue siendo controvertido. Otros tratamientos antiinflamatorios, como inhibidores del factor de necrosis tumoral, se han administrado en casos aislados con resultados parciales de efectos positivos, pero por el momento estos medicamentos no son una opción regular en la terapéutica del SSJ y NET. Los efectos secundarios potencial de estos fármacos y el consiguiente aumento riesgo de sepsis se debe tomar siempre en consideración.

2. JUSTIFICACIÓN

El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica son considerados como una parte del espectro de reacciones cutáneas adversas a fármacos, con una baja incidencia, pero presentan una mortalidad importante; En el SSJ llegando hasta el 5% y la NET hasta un 35%, por lo anterior es un reto su tratamiento. Hasta la fecha no existe un tratamiento estandarizado, porque se carecen de suficientes ensayos clínicos que demuestren la eficacia del uso de inmunoglobulina en el tratamiento de dichas patologías.

El uso de inmunoglobulina Intravenosa se inició en 1998 por Viard y colaboradores; desconociéndose hasta el momento la dosis idónea, el momento del inicio de tratamiento dentro del espectro de manifestaciones de dichas patologías, los días de infusión, el cese de la misma, así como la utilidad de terapia adyuvante como plasmáferesis y/o inmunosupresores, así como la presentación de efectos secundarios del uso de inmunoglobulina en dichas patologías. Por lo tanto nuestro estudio podría aportar datos y ayudar a resolver las dudas antes planteadas en cuanto al uso de la inmunoglobulina.

En nuestro país se desconocen las manifestaciones clínicas, comorbilidades asociadas y etiología de dichos padecimientos, por lo tanto, este estudio podría encontrar algunas posibles correlaciones de lo antes mencionados con la severidad de la enfermedad. Además este estudio nos permitiría primero estandarizar un tratamiento en nuestro Hospital y posteriormente en población mexicana.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el Hospital de Especialidades no existe información precisa del uso de la inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento del SSJ y NET por lo cual describiremos la experiencia del uso de la inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de dichas patologías y lo reportado en la Literatura Internacional.

4. PREGUNTA GENERAL

¿Cuál es la respuesta del uso de la inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de SSJ y NET en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI y lo reportado en la Literatura Internacional?

PREGUNTAS ESPECÍFICAS

¿Cuál es la dosis utilizada de inmunoglobulina intravenosa, momento de inicio, días de infusión y efectos secundarios en el tratamiento del SSJ y NET?

¿Cuáles son las manifestaciones clínicas, de laboratorio y SCORTEN de los pacientes con SSJ y NET?

¿Cuál es la etiología, comorbilidades, complicaciones, secuelas y desenlace de los pacientes con SST y NET?

5. OBJETIVO

Describir la experiencia del uso de inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento del SSJ y NET en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI comprendido del periodo de marzo de 2008 a diciembre de 2011.

OBJETIVO ESPECIFICO: La presentación clínica, etiología, comorbilidades, complicaciones y secuelas de los pacientes diagnosticados con SSJ y NET en el Hospital de Especialidades de Centro Médico Nacional Siglo XXI es similar a lo reportado en la Literatura Internacional.

6. TIPO DE ESTUDIO

Descriptivo, retrospectivo.

7. UNIVERSO DE TRABAJO

Expediente de pacientes derechohabientes del IMSS, del servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico de SST y NET, en el periodo comprendido de marzo 2008 a diciembre de 2011.

8. VARIABLES

GENERALES

Edad:

Definición conceptual: Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta el momento actual.

- Definición Operativa: Edad en años consignada en el expediente clínico al momento del estudio.
- Tipo de variable: Escalar.
- Unidad: Números arábigos.

Género:

- Definición conceptual: Condición orgánica que distingue entre hombre y mujer.
- Definición Operativa: Género del paciente consignado en el expediente clínico.
- Tipo de variable: Nominal.
- Unidad: 1. Masculino 2. Femenino.

CLINICAS

Fármaco desencadenante: Fármaco administrado durante los dos últimos meses que se asoció al desarrollo de SSJ o NET.

- Tipo de variable: Nominal.
- Escala de medición: Dicotómica.
- Indicador categórico: 1. Presente 0. Ausente.

Comorbilidades: La presencia de una o más enfermedades además del SSJ o NET.

- Tipo de variable: Cualitativa nominal.
- Escala de medición: Politómica.
- Indicador categórico: 0. Ausente, 1. Diabetes mellitus, 2. Hipertensión arterial sistémica, 3. SIDA, 4. Otros.

Fiebre: Síndrome complejo integrado por hipertermia, taquicardia taquipnea, estado saburral, intranquilidad o estupor considerado como punto de corte mayor de 38 C.

- Tipo de variable: Cualitativa nominal.
- Escala de medición: Dicotómica.
- Indicador categórico: 1. Presente. 0. Ausente.

% de superficie corporal afectada: Área de la superficie afectada por las lesiones características de SSJ y/o NET.

- Tipo de variable: Cualitativa nominal.
- Escala de medición: Politómica.
- Indicador categórico: (1) SSJ menor al 10%, (2) sobreposición entre 10 y 30%, (3) NET mayor del 30%.

Mucositis: Inflamación y/o ulceración de cualquier membrana mucosa.

- Tipo de variable: Cualitativa nominal.
- Escala de medición: Dicotómica.
- Indicador categórico: 1. Un solo sitio. 2. 2 o más sitios.

SCORTEN: Sistema de puntuación que fue desarrollado para evaluar la gravedad de la enfermedad y predecir la mortalidad asociada con NET, evalúa 7 factores: Edad igual ó mayor de 40 años, frecuencia cardiaca igual ó mayor de 120 por minuto, urea sérica igual ó mayor de 60 mg/dl, bicarbonato sérico menor de 20 mEq/lt, malignidades,(neoplasiasolidas o hematológicas) glicemia mayor de 250mg/dl y porcentaje de superficie corporal afectada igual o mayor al 10 %.

- Definición operativa. Debe ser calculado en las primeras 24 horas después de la admisión y otra vez en el día 3se asigna un punto por cada variable descrita anteriormente.
- Tipo de variable: Cualitativa nominal.
- Escala de medición: Politómica.
- Indicador categórico: SCORTEN 0-1 = (1), SCORTEN 2 = (2), SCORTEN 3= (3), SCORTEN 4 = (4), ESCORTEN 5 o más = (5). Ver anexo 2.

EXAMENES DE LABORATORIO

Leucocitos: Glóbulos blancos de la sangre formados en la porción linfoidea, mielopoyética reticular del sistema reticuloendotelial.

- Tipo de variable: Cualitativa nominal.
- Escala de medición: Dicotómica.
- Indicador categórico: 1. Normal. 0. Anormal.

Anemia: Alteración de la composición sanguínea, determinada por una disminución de la masa eritrocitaria que condiciona una concentración baja de hemoglobina.

- Definición operativa: Valor de hemoglobina menor de 13 g/dl en hombres y menor de 12 g/dl en mujeres, consignados en el expediente clínico en la primera biometría hemática realizada.
- Tipo de variable: Nominal dicotómica.
- Unidad: SI (anemia) NO (anemia).

Hematocrito: Es el porcentaje ocupado por glóbulos rojos del volumen total de la sangre.

- Definición operativa: Los valores medios varían entre 42%-52% en los hombres y 37%-47% en las mujeres.
- Tipo de variable: Cualitativa nominal.
- Escala de medición: Dicotómica.
- Indicador categórico: 1. Normal. 0. Anormal.

Alaninoaminotransferasa: Es una enzima aminotransferasa con gran concentración en el hígado y en menor medida en los riñones, corazón y músculos. Los valores normales de ALT son de 7 a 33 U/L en mujeres y entre 8 y 50 U/L en hombres.

- Tipo de variable: Cualitativa nominal.
- Escala de medición: Dicotómica.
- Indicador categórico: 1. Normal. 0. Anormal.

Aspartatoaminotrasferasa: Es una enzima aminotransferasa que se encuentra en varios tejidos del organismo de los mamíferos, especialmente en el corazón, el hígado y el tejido muscular. Los valores normales de AST son de 6 a 34 U/L en mujeres y entre 8 y 40 U/L en hombres.

- Tipo de variable: Cualitativa nominal.
- Escala de medición: Dicotómica.
- Indicador categórico: 1. Normal. 0. Anormal.

Velocidad de sedimentación globular: Consiste en medir la velocidad con la que sedimentan los glóbulos rojos o eritrocitos de la sangre, provenientes de una muestra de plasma sanguíneo, en un periodo determinado de tiempo. El rango del límite de valores normales en hombres es hasta 15 mm/h; y mujeres hasta 20 mm/h.

- Tipo de variable: Cualitativa nominal.
- Escala de medición: Dicotómica.
- Indicador categórico: 1. Normal. 0. Alto.

Proteína C reactiva: Es una proteína plasmática, que aumenta sus niveles en respuesta a la inflamación, es miembro de la clase de reactantes de fase aguda, la concentración sérica normal en adultos sanos, usualmente es inferior a 1 mg/L.

- Tipo de variable: Cualitativa nominal.
- Escala de medición: Dicotómica.
- Indicador categórico: 1. Normal. 0. Alto.

TRATAMIENTO

Días de estancia hospitalaria. Número de días consignados en el expediente clínico que permaneció hospitalizado el paciente.

- Tipo de variable: Cuantitativa discreta.
- Unidad: 1 día=24 horas.

Días en la unidad de cuidados intensivos: Número de días consignados en el expediente clínico que permaneció en UCI.

- Tipo de variable: Cuantitativa discreta.
- Unidad: 1 día=24 hrs.

Corticoterapia previa: Empleo terapéutico previo de glucocorticoides por vías intravenosa o vía oral en el tratamiento del SSJ y/o NET.

- Tipo de variable: Cualitativa nominal.
- Escala de medición: Dicotómica.
- Indicador categórico: 1. Presente 0. Ausente.

Dosis de Inmunoglobulina intravenosa. Contenido del principio activo de un medicamento (inmunoglobulina IV) expresado en gramos por kilogramo de peso.

- Tipo de variable: Cualitativa nominal.
- Escala de medición: Politómica.
- Indicador categórico: 1. (1 gm/kg de peso) 2. (2gm/kg de peso) 3. (3 gm /kg de peso).

Días de infusión de la inmunoglobulina: Número de días consignados en el expediente clínico que se utilizaron para la infusión de la inmunoglobulina intravenosa.

- Tipo de variable: Cuantitativa discreta.
- Unidad: 1 día=24 horas.

Efectos secundarios: Efecto no intencionado de un tratamiento a dosis terapéutica.

- Tipo de variable: Cualitativa nominal.
- Escala de medición: Politómica.
- Indicador categórico: 1. Cefalea 2. Hipertensión. 3. Escalofríos 4. Anafilaxia 5. falla renal 6. Otros.

Terapia adyuvante. Tratamiento utilizado como complemento al tratamiento principal.

- Tipo de variable: Cualitativa nominal.
- Escala de medición: Dicotómica.
- Indicador categórico: 1. Ausente 2. Presente.

Secuelas. Lesión o enfermedad consecutivo o que se deriva de otras enfermedad (síndrome Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica).

- Tipo de variable: Cualitativa nominal.
- Escala de medición: Politómica.

- Indicador categórico: 1. Híper o hipopigmentación. 2. Distrofias ungueales.3.Oculares. 4. Otras.

Desenlace: Final de un acontecimiento o suceso que se ha desarrollado durante cierto tiempo.

- Tipo de variable: Cualitativa nominal.
- Escala de medición: Politómica.
- Indicador categórico. 1. Alta sin secuelas. 2. Alta con secuelas. 3. Muerte.

9. CRITERIOS DE SELECCIÓN

INCLUSION:

- Todos los pacientes con diagnóstico de SSJ y NET del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI comprendido en el periodo de marzo de 2008 a diciembre de 2011.
- Que cuenten con expediente clínico en el Archivo del Hospital de Especialidades.

EXCLUSION:

- Pacientes que no recibieron tratamiento con inmunoglobulina intravenosa.

ELIMINACION:

- Pacientes en los cuales se descartó el diagnóstico de SSJ y NET.
- Que no esté disponible el expediente clínico.

10. METODOLOGIA

1. Revisión de censos de los servicio de Medicina Interna y Dermatología.
2. Localización de datos y/o número de seguridad social de los pacientes con los diagnósticos de SSJ y/o NET.
3. Solicitar expedientes al archivo clínico.
4. Revisión de expedientes clínicos, y verificación de los criterios de inclusión.
5. Recolección de datos.
6. Vaciado de datos.
7. Análisis estadístico de datos.
8. Redacción del documento.
9. Presentación de resultados.

11. CONSIDERACIONES ETICAS

El protocolo se sometió al comité de investigación de la UMAE HECMNSXXI para su aprobación.

Al tratarse de un estudio retrospectivo y que no realizará ninguna intervención no requerirá consentimiento informado. La propuesta y la ejecución del presente estudio, no viola la Ley General de Salud de los Estados Unidos Mexicanos en materia de Investigación para la Salud ni las Normas del Instituto Mexicano del Seguro Social, se considera una investigación sin riesgo.

No viola ninguno de los principios básicos para la investigación en seres humanos, establecidos por la declaración de la Asamblea Mundial del Tratado de Helsinki, Finlandia, ni sus revisiones de Tokio, Hong-Kong, Venecia y Edimburgo.

12. RECURSOS

HUMANOS

Médico Residente de Medicina Interna.

Medico Jefe del servicio de Medicina Interna.

Médicos adscritos al servicio de Medicina Interna.

Asesor metodológico.

MATERIALES

Computadora personal.

Papelería.

Fotocopias.

Impresora.

ECONOMICOS

Serán proporcionados por el investigador, no requerirá financiamiento.

13. RESULTADOS

Se realizó una búsqueda retrospectiva de 3 años comprendidos de 2008 a 2011, en el servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda" del IMSS, de los cuales 6 cumplieron criterios diagnósticos para SSJ y/o NET y además recibieron tratamiento con inmunoglobulina intravenosa.

La distribución por géneros fue de la siguientes manera, 5 pacientes del sexo femenino (83.33%) y un masculino (16.6%) como se observa en el gráfico 1.

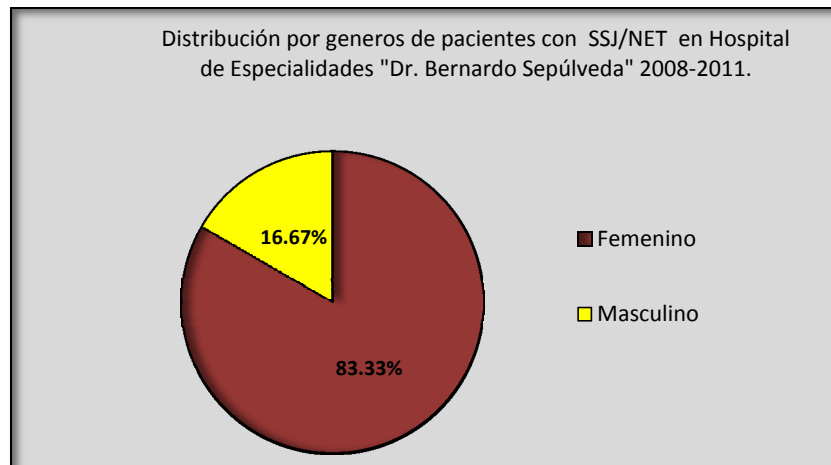


Gráfico 1.

La edad promedio de presentación fue de 36.16 años (20-70), con una mediana de 32 años.

En cuanto a la etiología de SSJ y/o NET, los 6 casos se relacionaron con la ingesta de fármacos. Trimetoprim sulfametoxazol con un 33.3% el resto fueron carbamazepina, alopurinol, y ceftriaxona como se muestra en el gráfico 2.

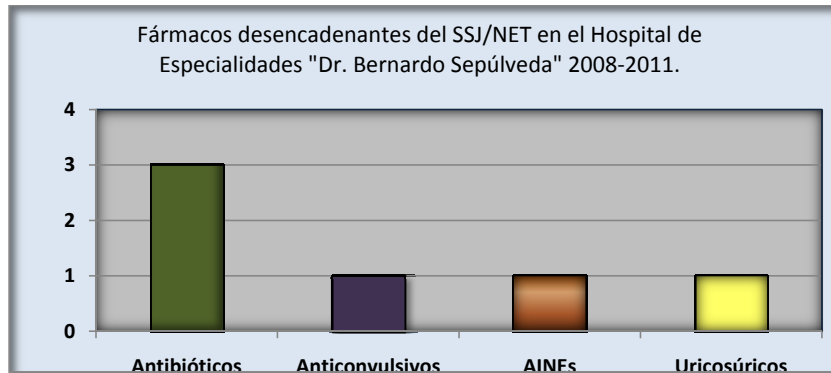


Gráfico 2.

Con respecto a las comorbilidades, en 2 de los 6 pacientes no presentaron antecedentes de enfermedades crónico degenerativas. El resto HAS (2/6), SIDA (1/6), otras como asma bronquial y lupus eritematoso sistémico como se observa en el gráfico 3.

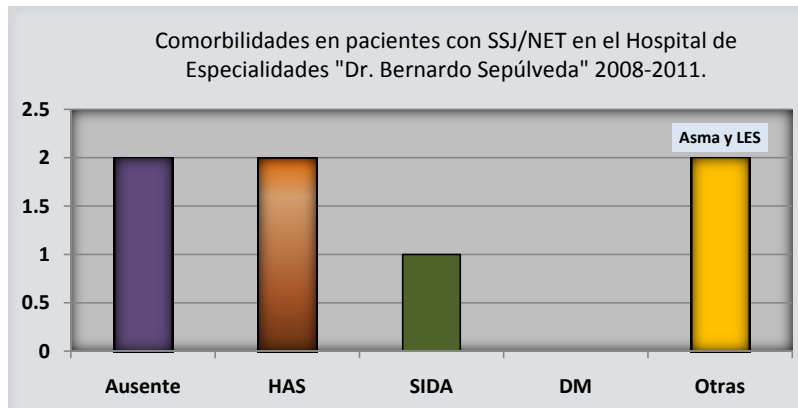
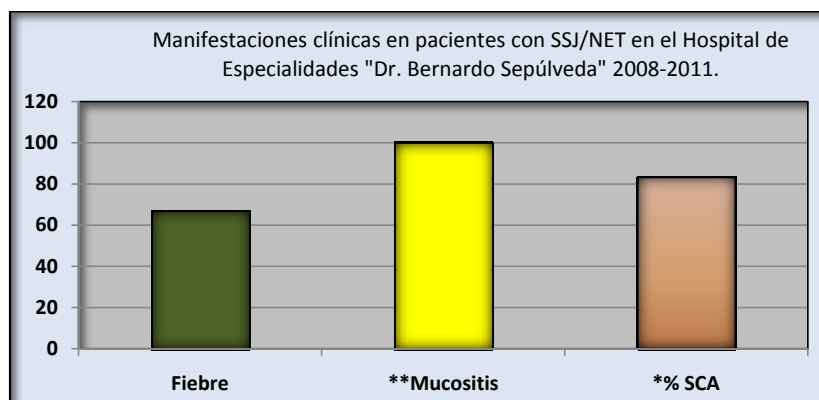


Gráfico 3.

Dentro de las manifestaciones clínicas al ingreso, el 66.6 % de los pacientes presentaron fiebre, el porcentaje de superficie corporal afectada durante el desarrollo de la enfermedad, en el 83.3% de los casos presentaron una afección mayor al 10%, y la totalidad de los pacientes presentaron una afección de 2 o más mucosas con predominio a nivel oral y ocular como se observa en el gráfico 4.



*% de superficie corporal afectada > al10%. ** Afección de 2 o mas mucosas.

Gráfico 4.

El Sistema de puntuación que fue desarrollado para evaluar la gravedad de la enfermedad y predecir la mortalidad, asociada con la NET por sus siglas en ingles SCORTEN se midió al ingreso y a las 72 horas la cual arrojó los siguientes resultados (Tabla 2).

SCORTEN	AL INGRESO	A LAS 72 HRS.
	Número de Pacientes	
1	2	0
2	3	1
3	0	4
4	1	1
>5	0	0

Tabla 2.

El 50% de los pacientes requirieron manejo avanzado de la vía aérea, y el 83.33% de los pacientes durante el desarrollo de la enfermedad presentaron elevación de transaminasas, leucocitosis y un 66.6 % presentaron anemia.

En cuanto al tratamiento los pacientes con una estancia hospitalaria promedio de 32 días, de los cuales, 2 pacientes ingresaron a la unidad de cuidados intensivos con una estancia de 6 días. El 100% de los pacientes recibió corticosteroides intravenosos antes del inicio de la inmunoglobulina IV, así como terapia antibiótica de amplio espectro.

Todos los pacientes recibieron inmunoglobulina IV, la cual se inició en promedio dentro de las primeras 24 horas del ingreso a nuestro hospital, incluso en el paciente que a su ingreso presentó un SCORTEN de 1, con un promedio de 4 días de duración de la infusión, y un solo paciente recibió terapia adyuvante con plasmaferesis (gráfico 5).

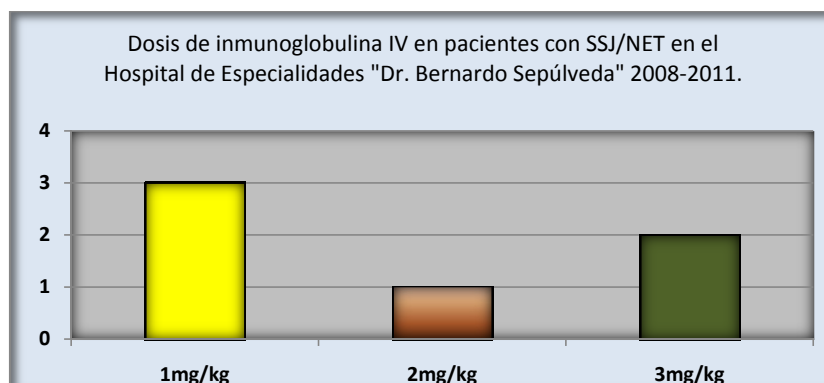


Gráfico 5.

Los efectos adversos asociados al uso de la inmunoglobulina, encontramos que el 33.3% de los pacientes presentaron cefalea e hipertensión, ningún paciente desarrollo alguna alteración de la función renal y/o anafilaxia (grafico 6).

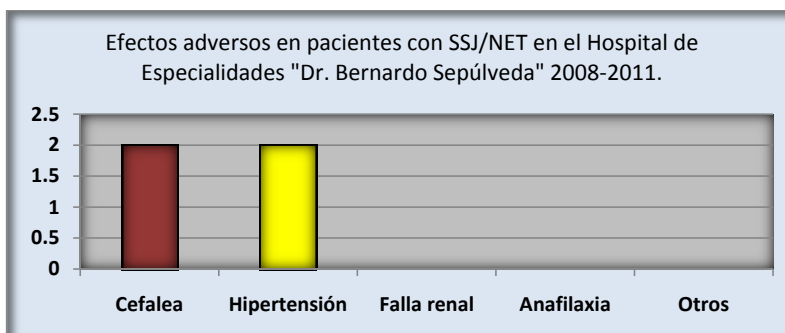
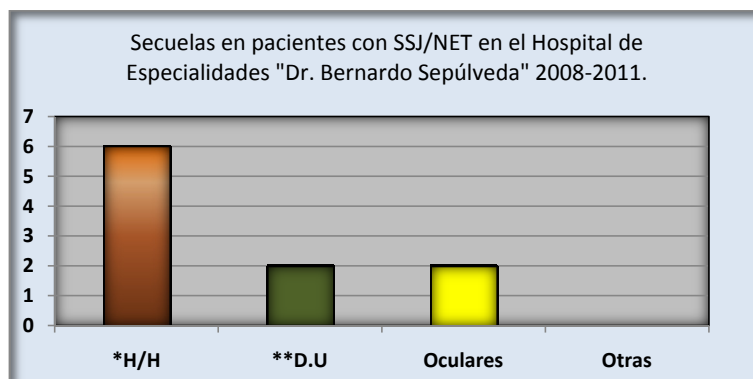


Gráfico 6.

En cuanto al desenlace y secuelas, no ocurrieron defunciones, el total de los pacientes presentaron hipo o hiperpigmentación, 2 presentaron distrofias ungueales, y 2 pacientes presentaron complicaciones oculares severas (evisceración ocular, simbléfaron, escleromalacia y leucoma corneal), como se observa en el gráfico 7.



*hipo/hiperpigmentación. **Distrofias ungueales.

Gráfico 7.

Manifestaciones clínicas, de laboratorio y tratamiento en pacientes con SSJ y NET.

EDAD AL DIAGNOSTICO		
MEDIA		36.16
MEDIANA		32
SEXO		
FEMENINO		5/6
MASCULINO		1/6
FARMACO DESENCADENANTE		
Trimetoprim sulfametoxazol		2
Carbamazepina		1
Naproxeno		1
Alopurinol		1
Ceftriaxona		1
COMORBALIDADES		
Ausente		2/6
Diabetes Mellitus		0/6
Hipertensión		2/6
SIDA		1/6
Otras		
LES		1/6
Asma		1/6
MANIFESTACIONES CLINCAS		
Fiebre		4/6
% SCA > al 10 %		6/6
Mucositis		
1 sitio		0/6
2 sitios		6/6
SCORTEN	Ingreso	72 horas
1	2	0
2	3	1
3	0	4
4	1	1
>5	0	0
APOYO MECANICO VENTILATORIO		
Ausente		0/3
Presente		3/3

LABORATORIOS	
Leucocitosis	5/6
Leucopenia	1/6
Anemia	4/6
Elevación de ALT AST	5/6
Elevación de VSG Y PCR	6/6
TRATAMIENTO	
Días de estancia hospitalaria	
media	32.16 días
Estancia en UCI	2/6
media	6.5 días
Corticoterapia previa	6/6
DOSIS DE INMUNOGLOBULINA	
1mg/kg	3
2mg/kg	1
3mg/kg	2
Días de infusión	
media	4
Terapia adyuvante	1/6
EFECTOS ADVERSOS	
Cefalea	2/6
Hipertensión	2/6
Anafilaxia	0/6
Falla renal	0/6
SECUELAS	
Hipo/hiperpigmentación	6/6
Distrofias ungueales	2/6
Oculares	2/6
Otras	0/6
DESENLACE	
Alta sin secuelas	4/6
Alta con secuelas	2/6
Defunción	0/6

Tabla 3.

14. ANALISIS Y DISCUSIÓN

El SSJ y la NET son reacciones mucocutáneas severas potencialmente fatales, el reconocimiento precoz de dichas entidades es primordial, para poder establecer un tratamiento mas oportuno y disminuir la morbimortalidad asociada a estas patologías.

El objetivo de nuestro estudio fue describir la experiencia del uso de inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de la NET y SSJ, así como la presentación clínica, etiología, comorbilidades, complicaciones y secuelas de los pacientes con dichas enfermedades.

Se presentaron un total de 6 casos durante el periodo de 2008-2011 en el servicio de Medicina Interna del HECMN SXXI, con una distribución para el sexo femenino del 83.33% y una media de presentación de 32.16 años, lo cual coincide con lo reportado en la literatura, es decir el SSJ y NET es una enfermedad que ocurre en jóvenes, con predominio del sexo femenino, en pacientes con enfermedades de la colágena y VIH; encontrando en nuestro estudio un caso con diagnostico de LES y otro con SIDA. La etiología mas frecuente son los medicamentos, el total de casos estuvieron relacionados a fármacos, el trimetoprimisulfametoxazol en un 33.3%, el resto carbamazepina, naproxeno, alopurinol y ceftriaxona. Lo cual coincide con los reportado en la literatura, donde antibióticos principalmente trimetropimsulfametoxazol, anticonvulsivos aromáticos como la carbamazepina, antibióticos betalactámicos, y antiinflamatorios no esteroideos se relacionan principalmente con el desarrollo del SSJ y NET.

En cuanto a las manifestaciones clínicas todos los pacientes refirieron un pródromo catarral caracterizado por fiebre, ardor en los ojos, odinofagia, tos y artralgias, posteriormente la aparición brusca de lesiones eritematosas dolorosas inicialmente distribuidas en cara y tronco. Dichas lesiones comenzaron siendo maculas eritematosas con posterior aparición del signo característico de la enfermedad la necrosis y desprendimiento de la epidermis, con la producción de ampollas flácidas y signo de Nikolsky, produciendo la aparición de erosiones exudativas; la extensión de este despegamiento es uno de los principales factores pronósticos.

El 66.6% de nuestros pacientes presentaron fiebre, el 83.3 % presentaron una afección mayor al 10% de la superficie corporal durante el desarrollo de la enfermedad, así como la afección de más de dos mucosas. El cálculo del SCORTEN a las 72 horas de su ingreso a nuestro hospital, en el 66% de los casos alcanzaron un SCORTEN de 3 con una mortalidad asociada a este de más del 35%. El 50% de los pacientes requirieron apoyo mecánico ventilatorio. Un solo paciente de sexo femenino con una edad de 20 años, alcanzó un SCORTEN DE 4 con una mortalidad asociada mayor del 58%, dicho SCORTEN lo alcanzó al presentar una frecuencia cardíaca mayor de 120, un bicarbonato sérico de 14, con descontrol glucémico y una afección del 70% de la superficie corporal. Al término de la infusión de inmunoglobulina (3 días) continuo con el desarrollo de nuevas lesiones por lo cual recibió terapia adyuvante con plasmaferesis en dos sesiones, dicha paciente se complicó con una neumonía de focos múltiples, requiriendo apoyo mecánico ventilatorio, posteriormente desarrollo un síndrome neuroléptico maligno, por lo cual

alcanzo una estancia de mas de 60 días, dejando secuelas oculares severas (evisceración de ojo izquierdo y en ojo derecho simbléfaron y escleromalacia).

En cuanto a los parámetros de laboratorios, el 66.6 % presentaron anemia, con elevación de transaminasas en un 83.3 % lo cual coincide con los reportado en la literatura, ya que dichos datos son indicadores de mal pronostico, por lo cual siempre deben ser evaluados aunado al SCORTEN y la realización de biopsia, para poder predecir con mayor exactitud la morbimortalidad asociada a la NET. En un estudio de 37 pacientes con desprendimiento $\geq 30\%$ de superficie corporal se tomaron biopsias por sacabocado para comparar el pronóstico de supervivencia por SCORTEN, comparándolo con el pronóstico mediante el grado de inflamación reportado histológicamente y número de leucocitos dicho estudio concluyó que el SCORTEN es similar al grado de proceso inflamatorio reportado histológicamente y al número de leucocitos, esto en relación a su capacidad de pronóstico de supervivencia.

En nuestra serie de casos los pacientes recibieron tratamiento multidisciplinario por los servicio de Dermatología, Oftalmología, UCI y Medicina interna, el promedio de estancia hospitalaria fue de 32.16 días, lo cual concuerda con los reportado a la literatura en donde los procesos infecciosos sobre todo a nivel pulmonar como en nuestra serie de casos, en donde 2 pacientes presentaron neumonía de focos múltiples, así como las complicaciones oculares severas, las cuales ocurrieron en un 33.3% (evisceración de ojo izquierdo, simblefaron, escleromalacia y leucoma corneal). Al no contar con una unidad de quemados en nuestro hospital solo dos pacientes ingresaron a la unidad de cuidados intensivos con una estancia promedio

de 6.5 días, aunque se recomienda que los paciente con una afección mayor al 10% SCA ingresen a una unidad de Quemados o terapia intensiva ya que algunos estudios sugieren que el pronóstico mejora, cuando los pacientes con SSJ/NET son atendidos en una unidad de quemados o en una unidad de cuidados intensivos.

Al ser nuestro Hospital un centro de referencia del IMSS, así como la controversia que existe con respecto al uso de esteroides, el total de nuestros pacientes recibieron corticosteroides intravenosos, previos al uso de inmunoglobulina IV. El inicio de la inmunoglobulina en promedio fue de 24 horas posteriores al ingreso, el 50% se utilizo una dosis de 1 mg/kg con una duración de la infusión de 4 días, presentado con efectos secundarios principales cefalea e HAS coincidiendo con lo reportado en la literatura, no se presentó anafilaxia ni deterioro de la función renal. Vale la pena destacar que en un paciente a pesar de la infusión de inmunoglobulina, a una dosis de 3 mg/kg no se logro interrumpir la progresión de la necrosis epidérmica, por lo cual recibió dos ciclos de plamaferesis con lo cual se logro detener la progresión. En el resto de los pacientes se logro un mejoramiento y detección de la necrosis epidérmica.

A pesar de los múltiples informes disponible sobre el uso de inmunoglobulina IV para el tratamiento de SSJ Y TEN, hay desafortunadamente una falta de estudios aleatorizados, controladas que permitan evaluar los beneficios y riesgos del uso de la inmunoglobulina, y por lo tanto poder estandarizar el protocolo de tratamiento óptimo, sin embargo ante la ausencia de cualquier otro tratamiento clínicamente probado, la administración precoz de altas dosis de inmunoglobulina debe ser considerado en el tratamiento del SSJ y NET.

15. CONCLUSIONES

1. El SSJ y la NET son reacciones graves, como se demostró en este estudio con un deterioro rápidamente progresivo y potencialmente fatal, por lo cual es necesario un diagnóstico precoz, para ofrecer un tratamiento oportuno y disminuir la morbimortalidad asociada a dichas patologías.
2. El SSJ y la NET es más frecuente en el sexo femenino, el factor precipitante más común fue la exposición a fármacos sobre todo antibióticos. En nuestro estudio el fármaco más común fue el trimetoprim-sulfametoxazol lo que podría indicar que en nuestra población hay una susceptibilidad mayor, y por ende es necesario vigilancia y precaución en su uso.
3. En cuanto a la evaluación y pronóstico es necesario la utilización del SCORTEN, la presencia o no de anemia, la elevación de transaminasas y la realización temprana de biopsia.
4. Para el tratamiento se requiere un equipo multidisciplinario por los servicios de Medicina Interna, Dermatología, Oftalmología y Terapia Intensiva.
5. Ante la ausencia de un tratamiento estandarizado, se recomienda el uso de inmunoglobulina IV, la cual debe ser iniciada de forma temprana.

16. BIBLIOGRAFIA

1. Fritsch PO, Ruiz-Maldonado R. Stevens-Johnson syndrome: toxic epidermal necrolysis: In Freedberg IM, Emsen AZ, Wolff K, et al. editors. Fitzpatrick's dermatology in general medicine. 7th ed. Toronto (ON): McGraw-Hill, 2007 644-650.
2. Mittmann N, Chan B, Knowles S. et al Intravenous Immunoglobulin Use in Patients with Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome. *Am J Clin Dermatol* 2006; 7 (6).
3. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, et al. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol* 2002;138:1019.
4. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956;68:355.
5. Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia: report of two cases in children. *Am J Dis Child.* 1922;24:526-533.
6. Böttiger LE, Strandberg I, Westernholm B. Drug induced febrile mucocutaneous syndrome. *Acta Med Scand* 1975;198:226-33.
7. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau J-C. A clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-6.
8. Assier H, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau J-C. Erythema multiforme with mucous membrane involvement and Stevens-Johnson syndrome are clinically different disorders with distinct causes. *Arch Dermatol* 1995;131:539-43.
9. Côte B, Wechsler J, Bastuji-Garin S, Assier H, Revuz J, Roujeau J-C. Clinicopathologic correlation in erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol* 1995;131:1268-72.
10. Rzany B, Correia O, Kelly JP, et al. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Lancet* 1999;353:2190.
11. La Grenade L, Lee L, Weaver J, et al. Comparison of reporting of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in association with selective COX-2 inhibitors. *Drug Saf* 2005;28:917.
12. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600.

13. Aguiar D, Pazo R, Duran I, et al. Toxic epidermal necrolysis in patients receiving anticonvulsants and cranial irradiation: a risk to consider. *J Neurooncol* 2004;66: 345.
14. Pereira FA, Mudgil AV, Rosmarin DM. Toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(2):181–200.
15. James Q. Del Rosso, DO, FAOCD Review of Intravenous Immunoglobulin in the Treatment of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *J Clin Aesthet Dermatol*; 2009 2(21): 51-58.
16. Lebargy F, Wolkenstein P, Gisselbrecht M, et al. Pulmonary complications in toxic epidermal necrolysis: a prospective clinical study. *Intensive Care Med* 1997;23:1237.
17. Harr T, MD. French I, MD. Severe Cutaneous Adverse Reactions: Acute Generalized Exanthematous Pustulosis, Toxic Epidermal Necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome. *Med Clin N Am* 94 (2010) 727–742.
18. Magina S, Lisboa C, Leal V, et al. Dermatological and ophthalmological sequelae in toxic epidermal necrolysis. *Dermatology* 2003;207:33.
19. Oplatek A, Brown K, Sen S, et al. Long-term follow-up of patients treated for toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Res* 2006;27:26.
20. Yip LW, Thong BY, Lim J, Tan AW, Wong HB, Handa S, Heng WJ: Ocular manifestations and complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an Asian series. *Allergy* 2007, 62:527-531.
21. Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, Wu JY, Chen YT: Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004, 428:486.
22. Man CB, Kwan P, Baum L, Yu E, Lau KM, Cheng AS, Ng MH: Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia* 2007, 48:1015-1018.
23. Tassaneeyakul W, Tiamkao S, Jantararoungtong T, Chen P, Lin SY, Chen WH, Konyoung P, Khunarkornsiri U, Auvichayapat N, Pavakul K, et al: Association between HLA-B*1502 and carbamazepine-induced severe cutaneous adverse drug reactions in a Thai population. *Epilepsia* 2010, 51:926-930.
24. Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halevy S, Naldi L, Bouwes-Bavinck JN, Sidoroff A, de Toma C, et al: A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics* 2008, 18:99-107.

25. Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, Lin YL, Lan JL, Yang LC, Hong HS, et al: HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005, 102:4134-4139.
26. Correia O, Delgado L, Ramos JP, Resende C, Torrinha JA: Cutaneous T-cell recruitment in toxic epidermal necrolysis. Further evidence of CD8+lymphocyte involvement. *Arch Dermatol* 1993, 129:466-468.
27. Le Cleach L, Delaire S, Boumsell L, Bagot M, Bourgault-Villada I, Bensussan A, Roujeau JC: Blister fluid T lymphocytes during toxic epidermal necrolysis are functional cytotoxic cells which express human natural killer (NK) inhibitory receptors. *Clin Exp Immunol* 2000, 119:225-230.
28. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, Deniaud A, Moslehi H, Wolkenstein P, Bagot M, Roujeau JC: Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol* 2004, 114:1209-1215.
29. Chung WH, Hung SI, Yang JY, Su SC, Huang SP, Wei CY, Chin SW, Chiou CC, Chu SC, Ho HC, et al: Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008, 14:1343-1350.
30. Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, Hunziker T, Saurat JH, Tschopp J, French LE: Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998, 282:490-493.
31. Nassif A, Moslehi H, Le Gouvello S, Bagot M, Lyonnet L, Michel L, Boumsell L, Bensussan A, Roujeau JC: Evaluation of the potential role of cytokines in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2004, 123:850-855.
32. Viard-Leveugle I, Bullani RR, Meda P, Micheau O, Limat A, Saurat JH, Tschopp J, French LE: Intracellular localization of keratinocyte Fas ligand explains lack of cytolytic activity under physiological conditions. *J Biol Chem* 2003, 278:16183-16188.
33. Murata J, Abe R, Shimizu H: Increased soluble Fas ligand levels in patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis preceding skin detachment. *J Allergy Clin Immunol* 2008, 122:992-1000.
34. Schneider P, Holler N, Bodmer JL, Hahne M, Frei K, Fontana A, Tschopp J: Conversion of membrane-bound Fas (CD95) ligand to its soluble form is associated with downregulation of its proapoptotic activity and loss of liver toxicity. *J Exp Med* 1998, 187:1205-1213.
35. Abe R, Shimizu T, Shibaki A, Nakamura H, Watanabe H, Shimizu H: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome are induced by soluble Fas ligand. *Am J Pathol* 2003, 162:1515-1520.

36. Abe R, Yoshioka N, Murata J, Fujita Y, Shimizu H: Granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens-Johnson syndrome. *Ann Intern Med* 2009, 151:514-515.
37. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC: Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000, 136:323-327.
38. Palmieri TL, Greenhalgh DG, Saffle JR, Spence RJ, Peck MD, Jeng JC, Mozingo DW, Yowler CJ, Sheridan RL, Ahrenholz DH, et al: A multicenter review of toxic epidermal necrolysis treated in U.S. burn centers at the end of the twentieth century. *J Burn Care Rehabil* 2002, 23:87-96.
39. Harr T, French L. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2010, 5:39 <http://www.ojrd.com/content/5/1/39>.
40. Trent JT, Fangchao M, Kerdel F, Fie S, French LE, Romanelli p, Kirsner RS: Dose of intravenous immunoglobulin and patient survival in SJS and toxic epidermal necrolysis. *Expert Review of Dermatology* 2007, 2:299-303.

17. ANEXOS

Anexo 1

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

- Diciembre de 2011: Elaboración del protocolo de investigación, y solicitar autorización por el Comité local de Investigación en Salud.
- Diciembre y enero de 2012 recolección de datos y análisis de resultados.
- Febrero escritura e informe de resultados y presentación de la versión final.

MES	Diciembre 2011	Enero 2012	Febrero 2012
Recuperación y revisión bibliográfica.			
Elaboración de protocolo.			
Presentación del protocolo al comité de investigación.			
Recolección de datos.			
Análisis de resultados.			
Escritura e informe de resultados.			
Presentación de la versión final.			

Anexo 2

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS DEL EXPEDIENTE CLINICO PARA EL PROTOCOLO TITULADO:

USO DE INMUNOGLOBULINA INTRAVENOSA EN EL TRATAMIENTO DEL SINDROME DE STEVENS-JOHNSON Y NECROLISIS EPIDERMICA TOXICA, SERIE DE CASOS Y REVISION DE LA LITERATURA.

NÚM. DE EXPEDIENTE CLINICO: _____

EDAD:	SEXO:
-------	-------

CLINICAS

Fármaco Desencadenante		% de superficie corporal afectada	
Comorbilidades	0 Ausente	Mucositis	1. Un solo sitio 2. 2 o más sitios
	1 DM		
	2 HAS		
	3 SIDA		
	4 OTROS		
		ESCORTEN	Al ingreso: 1, 2, 3, 4, 5 (5 o más) Al 3 días: 1, 2, 3, 4, 5 (5 o más)
Fiebre			

EXAMENES DE LABORATORIO

Leucocitos	1. nl 2. anl	VSG	1. nl 0 alta
Anemia	Si No	PCR	1. nl 0 alta
Hematócrito	1nl 0 anl		
ALT	1nl 0 anl		
AST	1nl 0 anl		

TRATAMIENTO

Días de estancia hospitalaria		Dosis de inmunoglobulina IV.	1. (1 mg/kg) 2. (2 mg/kg) 3. (3 o más/kg)
Días de estancia en UCI		Días de infusión y momento de inicio.	
Corticoterapia previa	1. Pre 0. Ausente	Efectos secundarios.	1. Cefalea 2. HAS 3. Escalofríos 4. Anafilaxia 5. Falla renal
Secuelas	1. Hipo hiperpigmetación 2. Distrofias ungueales 3. Oculares 4. Otras	Terapia Adyuvante.	1. Ausente 2. Presente
Desenlace	1. Alta sin s 2. Alta con s 3. Muerte		

Anexo 3

Tasas de mortalidad y razón de momios de acuerdo a nivel de SCORTEN.

SCORTEN	NO. De pacientes	Tas de mortalidad		Razón de momios	
		%	(IC _{95%})	%	(IC _{95%})
0-1	31	3.2	0.1-16.7	1	
2	66	12.1	5.4-22.5	4.1	0.5-35.2
3	34	35.3	19.8-53.5	14.6	2-138
4	24	58.3	36.6-77.9	42	4.8-367
Mas de 5	10	90	55.5-99.8	270	15-487

Fuente: Bastuji-Garin GS, Fouchard N, Bertocchi M et al. SCORTEN: A Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis. J Invest Dermatol 2000;115:149-153.

Este documento fue editado e
impreso en los talleres de



**“EXPERTOS EN IMPRESIÓN Y
ENCUADERNACIÓN DE DOCUMENTOS”**
www.mitesis.mx

 **38-69-29-35**
USACELL 5508-1404
NEXTEL 1942-1162
copilco@mitesis.mx