



**ISSSTE**  
INSTITUTO DE SEGURIDAD  
Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS  
TRABAJADORES DEL ESTADO



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y FACTORES PRONÓSTICOS DE PACIENTES CON  
FARMACODERMIAS SEVERAS TRATADOS CON INMUNOGLOBULINA G HUMANA  
INTRAVENOSA EN EL H.R. LIC. ADOLFO LÓPEZ MATEOS DEL HOSPITAL REGIONAL LIC.  
ADOLFO LÓPEZ MATEOS, ISSSTE DEL 2010 AL 2018”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN QUE PRESENTA:  
**DR. JUAN LUIS BUENO WONG**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD:  
**DERMATOLOGÍA**

ASESOR DE TESIS:  
**DRA. ESTHER GUADALUPE GUEVARA SANGINÉS**

NO. DE REGISTRO:  
574.2017

CIUDAD DE MÉXICO

2018



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.

---

AUTORIZACIÓN DE TESIS  
**DR. DANIEL ANTONIO RODRIGUEZ ARAIZA**  
COORDINADOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

---

**DRA. FLOR MARÍA ÁVILA FEMATT**  
JEFA DE ENSEÑANZA

---

**DRA. MARTHA EUNICE RODRÍGUEZ ARELLANO**  
JEFA DE INVESTIGACIÓN

## **AUTORIZACIÓN DE TESIS**

---

**DRA. ESTHER GUADALUPE GUEVARA SANGINÉS**  
ASESOR DE TESIS  
PROFESORA TITULAR DEL CURSO  
EN DERMATOLOGÍA

---

**DRA. LORENA ESTRADA AGUILAR**  
JEFA DE SERVICIO DE DERMATOLOGÍA

---

**DRA. MARIA TERESA BARRÓN TAPIA**  
PROFESORA ADJUNTA DEL CURSO DE DERMATOLOGÍA

## **COLABORADORES DE LA TESIS**

### **Investigadores asociados**

**Dra. Esther Guadalupe Guevara Sanginés**  
**Profesora titular del Curso de Dermatología**

**Dra. María Teresa Barrón Tapia**  
**Profesora adjunta del Curso de Dermatología**

**Dra. Lorena Guadalupe Estrada Aguilar**  
**Jefa del Servicio de Dermatología**

## AGRADECIMIENTOS

*“La admire no por su sonrisa, aunque era hermosa,  
No por sus ojos aunque brillaban intensamente,  
La admire por sus cicatrices de batalla y heridas de guerra,  
Que mostro con orgullo para que el mundo la viera,  
La admire por su fuerza y su coraje”*  
S. Marie.

Agradezco a mi madre **Martha Guadalupe Wong López** que con su ejemplo me enseñó a vencer la adversidad, a ser tenaz y luchar; alimento mis sueños y quitaba mis miedos, besos hasta el cielo.

Agradezco a mi padre **Juan Bueno Castañeda**, mis hermanas **Martha Gabriela Bueno Wong** y **Nelsy Carmina Bueno Wong**, quienes me recuerdan el verdadero valor de la vida.

Agradezco a mis grandes mentoras en la dermatología, las Dras. **Esther Guevara Sanginés**, **Lorena Estrada Aguilar** y **María Teresa Barrón Tapia**, quienes creyeron en mí y me compartieron los secretos de la dermatología.

*“Si he logrado ver más lejos, ha sido porque he subido a hombros de gigantes”*

*Isaac Newton*

¿Que sería la vida sin la amistad? Agradezco aquellos que de manera desinteresada me tendieron su mano a lo largo de este tiempo, quienes tuvieron una palabra de aliento y me daban impulso cuando lo necesitaban, mi casi hermana **Gloria Palafox Vigil**, mi compañera **Alessandra Miranda Aguirre**, mi gran amigo El **Dr. Francisco Flores**, gracias por hacer más ligero mi camino.

## ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	
<b>2. MARCO TEÓRICO.....</b>	
<b>3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	
<b>4. JUSTIFICACIÓN.....</b>	
<b>5. OBJETIVOS.....</b>	
5.1. OBJETIVO GENERAL.....	
5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	
<b>6. HIPÓTESIS.....</b>	
6.1. HIPÓTESIS ALTERNA O NULA.....	
<b>7. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	
7.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	
7.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	
7.3. DEFINICIÓN DE VARIABLES.....	
7.4. ANALISIS ESTADÍSTICO.....	
<b>8. RESULTADOS.....</b>	
<b>9. DISCUSIÓN.....</b>	
<b>10. CONCLUSIONES.....</b>	
<b>11. ANEXOS.....</b>	
<b>12. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	

## **1. INTRODUCCIÓN**

El eritema polimorfo mayor o síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrolisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Lyell son enfermedades muco-cútaneas raras que se catalogan dentro de las farmacodermias graves y potencialmente letales. (1,2)

El tratamiento es multidisciplinario, como primera medida terapéutica debe eliminarse el fármaco responsable o posiblemente responsable, dar manejo de soporte del control de líquidos y electrolitos, curación de las heridas, sin embargo el tratamiento sistémico para reducir la inflamación y las complicaciones es controversial. De los fármacos que se recomiendan como terapéuticos en éstas patologías graves se incluyen: inmunosupresores como los esteroides sistémicos y la ciclosporina; e inmunomoduladores como la inmunoglobulina G humana intravenosa (IgGIV) entre otros. La evidencia científica a favor de la efectividad de uno u otro tratamiento es muy discutida en la literatura médica ya que la gravedad de estas enfermedades impide realizar estudios aleatorizados y solo se basa en series de casos. (3-5)

## **2. MARCO TEÓRICO**

Las farmacodermias se definen como enfermedades cutáneas con afección a mucosas y anexos, como consecuencia de una reacción adversa que se puede desencadenar por cualquier fármaco administrado por cualquier vía excepto la cutánea. Las farmacodermias afectan a todas las razas y a cualquier edad, predomina en mujeres, su frecuencia real es desconocida. Se calcula que alrededor del 19% de los pacientes hospitalizados las presentan. Las formas graves tienen una mortalidad entre el 30 y el 50% según lo reportado en diferentes series. La Organización Mundial de la Salud define como farmacodermia grave si resulta en muerte, requiere hospitalización, si prolonga la estancia hospitalaria, si condiciona secuelas que ocasionen discapacidad y son potencialmente mortales. Se consideran farmacodermias graves a los siguientes cuadros clínicos: a) pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP), b) reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos o síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos (DRESS/DIHS), c) síndrome de Stevens-Johnson y d) Necrólisis epidérmica tóxica.(6)

El SSJ, SSJ/NET (superposición), y NET son las farmacodermias asociadas a necrosis cutánea más graves, que ponen en peligro la vida de los pacientes. El SSJ fue descrito por primera vez en 1922 por Stevens y Johnson a partir de dos casos pediátricos descritos con dermatosis diseminada con tendencia a la generalización, que predomina en tronco con afección a mucosa ocular, oral y genital en el 90% de los casos. Afecta menos del 10% de la superficie corporal y se caracteriza por la presencia de lesiones máculo-papulares, eritema y presencia de vesículas o ampollas de varios tamaños, algunas lesiones con aspecto de blanco de tiro, de contenido seroso o sero-hemático que al romperse forman grandes áreas exulceradas cubiertas de costras sanguíneas traduciendo la necrosis epidérmica que ocasiona pérdida transepidérmica de agua importante, desequilibrio hidroelectrolítico y balance nitrogenado negativo. La NET se caracteriza por la presencia de necrosis cutánea aguda constituida por múltiples pápulas, vesículas y ampollas las cuales confluyen para formar grandes placas denudadas dando una imagen clínica similar a lienzo húmedo con signo de Nikolsky positivo (desprendimiento cutáneo a la mínima fricción). Cuando la necrosis cutánea es del 10% se considera SSJ, si afecta entre el 10 y el 30% se considera síndrome de superposición SSJ/NET y si la superficie afectada es de >30% de la superficie corporal se considera NET. (6,7)

La incidencia global estimada de SSJ, SSJ/NET y NET es entre dos y siete casos por millón de habitantes al año una incidencia global de 0.4-1.2 casos por millón de habitantes al año para y de 1.2-6 casos por millón de habitantes al año para el SSJ. (8)

La mayoría de los casos de SSJ, SSJ/NET y NET son causados por un medicamento, la asociación con el medicamento desencadenante de la enfermedad se puede establecer claramente en al menos en el 70% de los casos; sin embargo, entre el 10 y 20% de los casos, en individuos con exposición a varios fármacos la identificación del medicamento responsable es difícil. En algunos casos se ha relacionado el desarrollo de estas enfermedades a procesos infecciosos como *Mycoplasma pneumoniae* o de algunos virus, cuando es así debe sospecharse en ausencia de exposición a medicamentos. Se han identificado uno 100 medicamentos como los más frecuentes pero cualquier medicamento puede producir una toxicodermia. No obstante, un estudio de casos y

controles (EuroSCAR) estima que menos de una docena de medicamentos son responsables de cerca del 50% de los casos que se producen en Europa. Los medicamentos considerados de alto riesgo son: las sulfas, los antiinflamatorios no esteroideos de tipo oxicam, el alopurinol, los antiepilépticos y los antirretrovirales como la nevirapina. (7,9)

En la actualidad existe una escala que facilita la identificación del fármaco causante, publicada en el 2010 conocida como escala ALDEN (Figura 1). (10)

Figura 1: Escala ALDEN para identificación del fármaco causal asociado. (10)

<b>Plazo de introducción del medicamento/reacción</b>	Sugestivo	3
	Compatible	1
	Improbable	-1
	Excluido	-3
<b>Farmacología</b>	Segura	0
	Dudosa	-1
	Excluida	-3
<b>Preexposición/reexposición</b>	Negativa	-2
	SJS/NET (misma molécula 4, molécula similar 2)	2
	Otra reacción cutánea (misma molécula 2, molécula similar 1)	2 o 1
	No hecha/desconocida	0
<b>Retirada</b>	Continuación del medicamento sin peligro	2
	Detención del medicamento	0
<b>Notoriedad</b>	Alto riesgo	2
	Riesgo bajo	1
	Desconocida	0
	No sospechada	-1
<b>Otra causa posible</b>	Segura	-2
	Posible	-1
	Dudosa	0
	Improbable	1
	Ausencia	2

SSJ: síndrome de Stevens-Johnson; NET: necrólisis epidérmica tóxica.

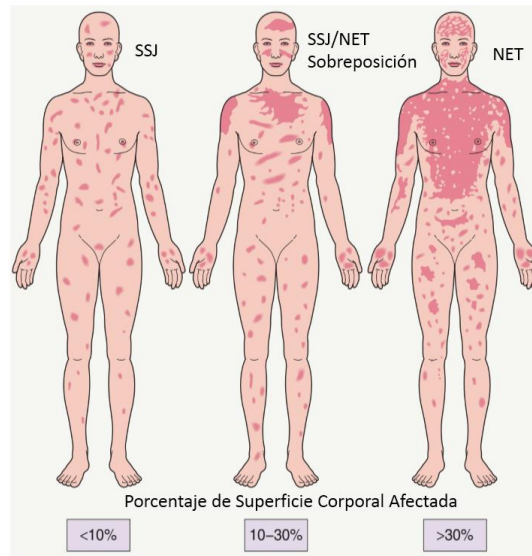
La fisiopatología del SSJ, SSJT/NET y NET es muy compleja, sea cual fuere el mecanismo termina finalmente en la apoptosis súbita y diseminada de los queratinocitos causando necrólisis epidérmica. En algunos pacientes se ha identificado una susceptibilidad genética HLA específica que predisponen el desarrollo de estas entidades como la expresión de HLA-A30, B13 y Cw6 se relacionan a farmacodermias inducidas por trimetoprim/sulfametoxazol, HLA-B22 a derivados de pirazonas y los HLA-A\*3101, HLA-B\*1502 a carbamacepina. (8, 11, 12)

Las farmacodermias graves están relacionadas con una respuesta de hipersensibilidad tipo IV de la clasificación de Gell y Coombs en donde el daño a la piel puede inducir apoptosis (muerte súbita) de los queratinocitos provocada por la unión covalente el fármaco que se comporta como hapteno al receptor, activando la respuesta inmune celular tardía por cuatro mecanismos: Tipo IVa caracterizada por una respuesta Th1 ocasionada por una activación y reclutamiento de monocitos por producción de IFN- $\gamma$  que lleva a la activación de las células T CD8+ y respuesta inflamatoria mediada por TNF e IL-12; Respuesta tipo IVb activa una respuesta inmunológica tipo Th2 en donde los eosinófilos se reclutan, se activan y producen IL-4, IL-5, IL13 y eotaxina que inducen apoptosis de los queratinocitos; Respuesta tipo IVc la cual involucra células T CD4 + y CD8 + con liberación de perforina y granzima B y/o interacciones Fas-Fas ligando que inducen apoptosis y la respuesta tipo IVd mediada por quimioquinas como CXCL8, y múltiples citocinas, todo lo anterior induce la apoptosis súbita de los queratinocitos. (7,9,13)

El cuadro clínico de SSJ-NET se inicia habitualmente entre 4-28 días después del inicio de un tratamiento con una nueva molécula. En casos raros, la reintroducción del medicamento, ya implicado en una reacción alérgica medicamentosa, puede inducir el desarrollo de un SSJ-NET en unas horas. Unos días antes de la aparición de las manifestaciones muco-cutáneas, pueden producirse síntomas inespecíficos, como fiebre, cefalea, rinitis y mialgias, odinofagia, prurito ocular y genital, estos son signos iniciales de daño a mucosas que, a veces, pueden preceder a las lesiones cutáneas. (9,14,15)

La clasificación clínica dependerá del grado de afección cutánea (Figura 2), si hay afección de dos o más mucosas y <10% de superficie corporal afectada con o sin compromiso sistémico se cataloga como SSJ, si existen dos o más mucosas afectadas con 10% al 30% de superficie corporal afectada y la presencia de afección sistémica se clasificada como superposición SSJ/NET y si hay o no afección de mucosas y más del 30% de superficie corporal afectada más síntomas sistémicos se clasifica como NET. (16)

Figura 2: Clasificación según porcentaje de superficie corporal afectada, modificado de Bologna. (6)



La severidad de la enfermedad esta mediada por la afección sistémica y el porcentaje de daño cutáneo, existe una escala que evalúa la severidad llamada SCORTEN que otorga valores según la edad del paciente, la presencia de taquicardia, hiperuricemia, si hay neoplasia maligna subyacente, disminución del bicarbonato, superficie corporal afectada e hiperglucemia, cada parámetro tiene un valor de un punto (Tabla 1) y al final se calcula la sumatoria de los puntos obtenidos y se calcula el riesgo de mortalidad según el puntaje obtenido. Si el valor obtenido del SCORTEN es de 0-1 puntos predice una mortalidad del 3.2%, 2 puntos del 12.1%, 3 puntos 35.8%, 4 puntos 58.3% y  $\geq 5$  puntos el riesgo es del 90% (Tabla 1). Se sugiere que la escala se realice en las primeras 24 horas del inicio de la enfermedad y se reevalúe a los 3 días. (16)

Tabla 1: Escala SCORTEN.

Parámetro	Puntos
Edad > 40 años	1
Neoplasia Maligna	1
Taquicardia >120 LPM	1
SCA inicial >10%	1
Urea > 10 mmol/L (28mg/dl)	1
Glucosa > 14 mmol/L (252mg/dl)	1
Bicarbonato < a 20 mmol/L	1

El tratamiento consta de tres fases, la primera y lo principal es la identificación del fármaco causal y retiro del mismo, la segunda fase se enfoca en medidas de soporte, los pacientes tienen que ingresarse a una unidad de cuidados intensivos, con manejo de líquidos intravenosos y control estricto balance de líquidos, analgesia, soporte nutricional y la restauración de la barrera epidérmica mediante antisépticos tópicos, protección de piel desnuda con agentes aislantes como gasas con petrolato o uso de apósitos como hidrocolides o hidrogeles. La última fase consta de una intervención activa para frenar la respuesta inflamatoria. Algunos de los medicamentos o procedimientos recomendados son: esteroides sistémicos, IgGIV, ciclosporina, plasmáferesis, pentoxifilina, inhibidores del TNF entre otros. La utilidad y eficacia de cada uno es muy controvertida según los diferentes artículos publicados respecto al tema que en su mayoría constan solo de series de casos. (1-4)

Hasta donde pudimos investigar, solo encontramos un ensayo clínico controlado publicado, en el que se evalúa el tratamiento de SJS/NET, donde intentaron comparar el tratamiento con la talidomida donde justifican el uso de la misma por su posible efecto inhibitorio del TNF comparado con medidas de soporte. El ensayo se detuvo prematuramente debido al aumento de la mortalidad en el grupo tratado con talidomida.(20)

Los corticosteroides y la IgGIV son los dos agentes inmunomoduladores más utilizados. En una revisión sistemática realizada por Roujeau y cols. en el 2011, no hubo diferencias en la mortalidad entre los sujetos tratados con Corticoesteroides, comparado con IgGIV y medidas de soporte (21).

Heng y colaboradores, en una revisión retrospectiva, donde se compara la eficacia de la ciclosporina contra las medidas de soporte, demostró que el uso de ciclosporina tiene mayor beneficio en la reducción de la mortalidad, por su efecto inhibitorio de la activación de los linfocitos citotóxicos con alto potencial antiapoptótico. La dosis que se recomienda es de 3 mg /kg por 7 días, aunque aún está en duda la seguridad por sus efectos adversos sobre la función renal del fármaco en estos pacientes. (19)

Lee y colaboradores en 2013 publicaron una revisión sistemática sobre la eficacia de IgGIV en la que se incluyeron series de casos con más de ocho pacientes, concluyeron que si hay beneficio con el uso de IgGIV en cuanto a la reducción de la mortalidad en sujetos tratados. El análisis adicional de los subgrupos no reveló ningún efecto dependiente de la dosis, que varió de 500mg/kg hasta 3gr/kg por dosis. (19, 22)

Las inmunoglobulinas son un grupo heterogéneo de anticuerpos producidos en respuesta a un estímulo antigénico. Su uso terapéutico fue descrito desde el siglo XIX como “antitoxina”. Las primeras inmunoglobulinas fueron obtenidas de suero animal para prevenir enfermedades infecciosas en el ser humano. En 1952 Bruton demostró la causa de una inmunodeficiencia primaria, encontró agammaglobulinemia en un niño con infecciones graves recurrentes, lo manejó con inmunoglobulinas obtenidas por el método de fraccionamiento de Cohn, que en la fracción II contiene la mayor parte de los anticuerpos presentes en el plasma. (2,17,18,19)

El mecanismo de acción de la inmunoglobulina se divide en dos vías, en la primera aumenta la actividad antígeno específica activando la opsonización, neutralización y activación del complemento y en la segunda vía actúa sobre la actividad inmuno-moduladora y se caracteriza por supresión de autoanticuerpos reactivos por la red idiotipo-anti-idiotipo. Otros efectos aplicables son la anergia de células B, por lo que inhiben la formación de autoanticuerpos saturando los receptores de superficie; Inhibición de las células T autorreactivas y la expresión de HLA-I, HLA-2 y CD4; Inhibe la diferenciación y maduración de células dendríticas, disminuye la secreción de citocinas y anticuerpos contra IL1, INF $\gamma$ , TGF $\beta$ ; tiene efecto protector contra la acción de TNF $\alpha$ ; Inhiben la fagocitosis por bloqueo transitorio de las células fagocíticas y sus receptores; activación del complemento: C1q, C3 y C4; puede bloquear a C1, C3b y C4b al saturar receptores CR1, CR2 de los fagocitos y neutralizan superantígenos. Interfiere con la activación de las células T citotóxicas. Entre otras funciones actúan como anticuerpos agonistas y bloquean el FAS a través del enlace de células T y células B en la apoptosis *in vitro*. (1,23). Por lo que hace mucho sentido su uso en farmacodermias graves.

La IgGIV está indicada en la necrólisis epidérmica tóxica por su acción en la inhibición del ligando de FAS logrando bloquear la apoptosis. La dosis recomendada en estos casos es de de 1 a 2 g/kg en una sola aplicación o repartida en 3 a 5 días. A dosis altas en el síndrome de Stevens Johnson en la fase clínica temprana reduce la mortalidad, el mecanismo propuesto es el bloqueo del CD95, promoviendo la supervivencia celular. Acelera el catabolismo y suprime la producción de anticuerpos, inhibe las moléculas de adhesión, modula la proliferación celular de células T y la apoptosis, restaura el balance Th1-Th2. (24-25)

Las reacciones serias reportadas con algunas marcas de inmunoglobulinas son: A) nefropatía por sucrosa; que es un estabilizador que incrementa la osmolaridad plasmática. B) Meningitis aséptica, se desconoce la fisiopatología. C) Eventos trombo-embólicos en pacientes que

tienen riesgo de incrementar la viscosidad sérica, como en: hipertensión, inmovilización prolongada, enfermedades vasculares, deshidratación y en la gammapatía monoclonal. D) Anafilaxia en pacientes con deficiencia selectiva de IgA. Para disminuir eventos adversos la infusión debe de ser lenta, a 1 mg/kg/minuto, incrementar la velocidad de infusión lentamente, cada 30 minutos, si no se presentan eventos adversos. No se debe sobrepasar a una infusión a más de 32 mg/kg/minuto. Los eventos adversos más comunes son: escalofríos, cefalea, hipotensión y fiebre, los cuales pueden desaparecer al disminuir el goteo. (26)

### **3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Dado a la falta de estudios publicados donde se demuestre la eficacia de la inmunoglobulina g humana intravenosa como tratamiento de farmacodermias graves en pacientes mexicanos, se plantea la siguiente pregunta de investigación:

**¿Cuál es la correlación entre las características clínicas, los factores pronósticos y la eficacia del uso de la IgGIV en una serie de casos con SSJ/NET de pacientes tratados en el Hospital Regional “Lic. Adolfo López Mateos, I.S.S.S.T.E?**

#### **4. JUSTIFICACIÓN**

Dado a que el SSJ/NET, son enfermedades altamente letales y poco frecuentes, es muy difícil poder realizar ensayos clínicos controlados que nos ayuden a normar conducta del tratamiento que disminuya la tasa de mortalidad en estos pacientes. En las guías de práctica clínica mexicanas se menciona el uso de IgGIV pero no hay artículos en nuestra población que lo sustenten, y la evidencia se reduce a series de casos o estudios retrospectivos realizados en el extranjero, en donde aún no se ha podido demostrar la superioridad de las intervenciones en la fase aguda inflamatoria comparados con las medidas de soporte.

En los últimos 8 años de experiencia en nuestro hospital, solo hemos presentado una defunción por farmacodermias graves en pacientes tratados con IgGIV, por lo tanto se realizó el siguiente estudio que analiza las características clínicas, los factores pronósticos y la eficacia de la IgGIV en pacientes con SSJ/NET tratados en nuestro hospital.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1. OBJETIVO GENERAL

Conocer las características clínicas e identificar los factores pronósticos del uso de IgGIV en los pacientes admitidos en nuestro hospital con SSJ/NET en los últimos 8 años.

### 5.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar cuáles son las principales características demográficas de los pacientes con SSJ/NET en nuestra unidad médica.
- Identificar cual es el principal fármaco asociado al desarrollo de estas enfermedades.
- Demostrar que el uso oportuno de IgGIV disminuye el porcentaje de mortalidad a pesar de su pronóstico evaluado con SCORTEN.
- Identificar factores que podrían estar relacionados a una respuesta favorable al uso de inmunoglobulina G humana intravenosa.

## **6. HIPÓTESIS**

El uso de IgGIV en pacientes con SSJ/NET disminuye el porcentaje de mortalidad en comparación a lo reportado en la literatura, de acuerdo al pronóstico SCORTEN.

### **6.1. HIPOTESIS ALTERNA O NULA**

El uso de la IgGIV en pacientes con SSJ/NET no altera el pronóstico de sobrevida.

## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, retrolectivo, descriptivo, longitudinal para conocer las características clínicas y factores pronósticos de pacientes con diagnóstico de Síndrome de Stevens-Johnson, sobreposición SSJ/NET y necrolisis epidérmica tóxica, del H.R. “Lic. Adolfo López Mateos” del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado en Ciudad de México tratados con IgGIV a dosis calculada de 1gr/kg, dividido en tres días, en infusión lenta con una velocidad 6 gramos (un frasco) por hora, del 01 de Enero del 2010 al 30 de Septiembre del 2018. Para tal propósito se recolectaron los datos de los expedientes clínicos de los pacientes que estuvieran registrados en las hojas de reporte de consulta diario con los diagnósticos de SSJ, NET y/o SSJ/NET. De cada expediente se recabaron los datos de las variables seleccionadas para su análisis que fueron: edad del paciente, fármaco o fármacos asociados, el puntaje obtenido en la escala SCORTEN al ingreso, con la que se proyectó el riesgo de la mortalidad, días de estancia hospitalaria, dosis de inmunoglobulina, porcentaje de superficie corporal afectada, y el momento de inicio del tratamiento. La definición de cada variable se encuentra en la tabla 2. El protocolo fue autorizado por el comité de ética e investigación del hospital.

### 7.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Se incluyeron a pacientes hospitalizados en el Hospital General Regional “Lic. Adolfo López Mateos del 2010 al 2018 con diagnóstico de SSJ/NET tratados con inmunoglobulina g humana intravenosa, que tuvieran expediente completo, y que tuviera el consentimiento informado de hospitalización y de toma de fotografías clínicas.

### 7.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron los datos de los pacientes que no estaban accesibles en el archivo del hospital y aquellos expedientes incompletos.

### 7.3. DEFINICIÓN DE VARIABLES

Tabla 2: Definición de las variables.

<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Tipo de variable</b>
Sexo	Sexo registrado en expediente clínico.	0: Femenino. 1: Masculino.	Nominal dicotómica.
Edad	Edad registrada en expediente clínico.	Número de años cumplidos al momento de consulta de la que se recaban datos.	Continúa discreta.
Edad por grupos	Asignación de grupo de edad para comparación entre dos grupos.	0= <30 años. 1=>50 años.	Nominal dicotómica.
Porcentaje de superficie corporal afectada	Superficie corporal afectada en porcentaje estimada al momento del ingreso del paciente por dermatólogos.	0 a 100 porciento.	Continua.
Diagnóstico	Entidad clínica dada por dermatólogos mediante criterios clínicos al momento del ingreso.	0=SSJ 1= SSJ/NET 2=NET	Nominal.
SCORTEN	Escala para medir la gravedad y pronóstico de la enfermedad.	1 a 7.	Ordinal.
Días de estancia hospitalaria.	Días que el paciente se encuentra bajo tratamiento médico en la unidad hospitalaria.	Días totales	Continua.
Porcentaje de mortalidad esperada.	Calculo obtenido según la puntuación de SCORTEN.	0 a 100%	Continua.
Presencia de neutropenia.	Conteo total de neutrófilos menor a 500.	0=Sin neutropenia 1= Neutropenia	Nominal dicotómica
Días de inicio de síntomas y el inicio de la terapia.	Tiempo en el que se inicia la terapia con inmunoglobulina después de presentada la enfermedad.	Días totales	Continua.

#### 7.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó con programa SPSS v.21. Los resultados del análisis estadístico descriptivo se presentan porcentajes, medias y desviaciones estándar según el nivel de medición. Para estadística inferencial se utilizaron las pruebas no paramétricas, U de Mann Whitney de muestras independientes y el coeficiente de correlación Rho de Spearman. Se asumió significancia estadística con un valor de  $p < 0.05$ .

## **8. RESULTADOS**

Se incluyeron en el estudio los datos de 17 pacientes que se encontraron en las hojas de informe diario de labores (SM10-1) de nuestro servicio del 01 de Enero del 2010 al 28 de Octubre del 2018. Los datos demográficos, comorbilidades, diagnóstico, puntaje de SCORTEN, mortalidad esperada, días de estancia hospitalaria y desenlace están resumidos en la Tabla 3. Todos los pacientes que fueron diagnosticados por el servicio de dermatología de nuestra unidad, como sujetos con SSJ, SSJ/NET y NET según consta en los expedientes localizados, fueron hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos, aislados, y manejados multidisciplinariamente en conjunto con el personal médico de terapia intensiva, enfermería y Dermatología, recibieron tratamiento con IgGIV a dosis de 1 gr/kg/dosis en 3 días. Todos recibieron algún antihistamínico, se dió manejo para el dolor de acuerdo a la decisión de los médicos de terapia intensiva con las restricciones conducentes. Las heridas fueron lavadas diariamente, se les aplicaron fomentos con apósitos de solución antiséptica y cubiertas con apósitos de organdí estériles con petrolato puro, el manejo de balance de líquidos intravenosos fue otorgado por terapia intensiva.

Tabla 3: Características de la población

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN								
	Sexo	Edad	Comorbilidades	Diagnóstico	SCORTEN	ME	DEH	Desenlace
1	Hombre	91	DM/HAS	SSJ/NET	3	35.80%	10	Curación
2	Mujer	53	HAS/Psoriasis	NET	3	35.80%	12	Curación
3	Hombre	9	Parálisis Cerebral	SSJ	1	3.20%	6	Curación
4	Mujer	55	Sin comorbilidad	NET	4	90%	9	Curación
5	Hombre	10	Sin comorbilidad	SSJ/NET	2	12.10%	11	Curación
6	Mujer	64	AR+DM2	SSJ/NET	3	35.80%	14	Curación
7	Mujer	74	ERC	NET	4	58.30%	18	Curación
8	Mujer	18	Sin comorbilidad	SSJ/NET	3	35.80%	9	Curación
9	Mujer	18	Epilepsia	NET	3	35.80%	14	Curación
10	Hombre	11	Crisis Convulsivas	NET	4	58.30%	21	Curación
11	Hombre	22	Sin comorbilidad	SSJ	2	12.10%	5	Curación
12	Hombre	83	Demencia	SSJ/NET	3	35.80%	5	Curación
13	Hombre	26	LES/Dermatomiositis	SSJ	2	12.10%	10	Curación
14	Hombre	15	Sin comorbilidad	NET	4	58.30%	15	Curación
15	Hombre	16	Crisis Convulsivas	SSJ	1	3.20%	10	Curación
16	Mujer	50	HAS	SSJ/NET	3	35.80%	7	Curación
17	Mujer	96	HAS/DM	NET	5	58.30%	10	Muerte

**ME:** Mortalidad Esperada, **DEH:** Días de Estancia Hospitalaria, **HAS:** Hipertensión arterial sistémica, **DM:** Diabetes Mellitus, **ERC:** Enfermedad Renal Crónica, **LES:** Lupus Eritematoso Sistémico.

El 47.1% eran mujeres y el 52.9% eran hombres, con una edad media de 41.9 años, con una desviación estándar de 30.6 con rango de edad fue de 10-96 años. El 23.5% fueron pacientes pediátricos. El rango de días de hospitalización varió entre 5 y 21 días, con una media de 10.9 días, y una desviación estándar de 4.4. De acuerdo al diagnóstico 4 sujetos el 23.5% correspondieron a SSJ; 6 a síndrome de superposición SSJ/NET que corresponden al 35.3% n=6 y 7 a NET que corresponde 41.2%. Llama la atención que el 29% de los pacientes presentaban neutropenia (Tabla 4).

Tabla 4: Variables y resultados.

<b>Variable</b>	<b>Descriptivos</b>		
Sexo	Mujer: 47.1% Hombres: 52.9%		
Edad	Media: 41.9 años DE:30.6		
Edad (Por grupo)	<30 años: 52.9% >50 años: 47.1%		
Pacientes Pediátricos	4 pacientes, 23.5%		
Días de estancia hospitalaria	Media: 10.9 DE: 4.4		
Neutropenia	29.40%		
Porcentaje de superficie corporal afectada	SSJ: 23.5%	SSJ/NET: 35.3%	NET: 41.2%
Índice de mortalidad esperada	Medía: 36.9% DE: 19.5		
Índice de mortalidad encontrada	5.90%		

El fármaco mayormente asociado fue trimetoprim/ sulfametoxazol en cuatro casos, en segundo lugar lamotrigina con dos casos, en dos casos no se logró identificar el fármaco casual (Tabla 5).

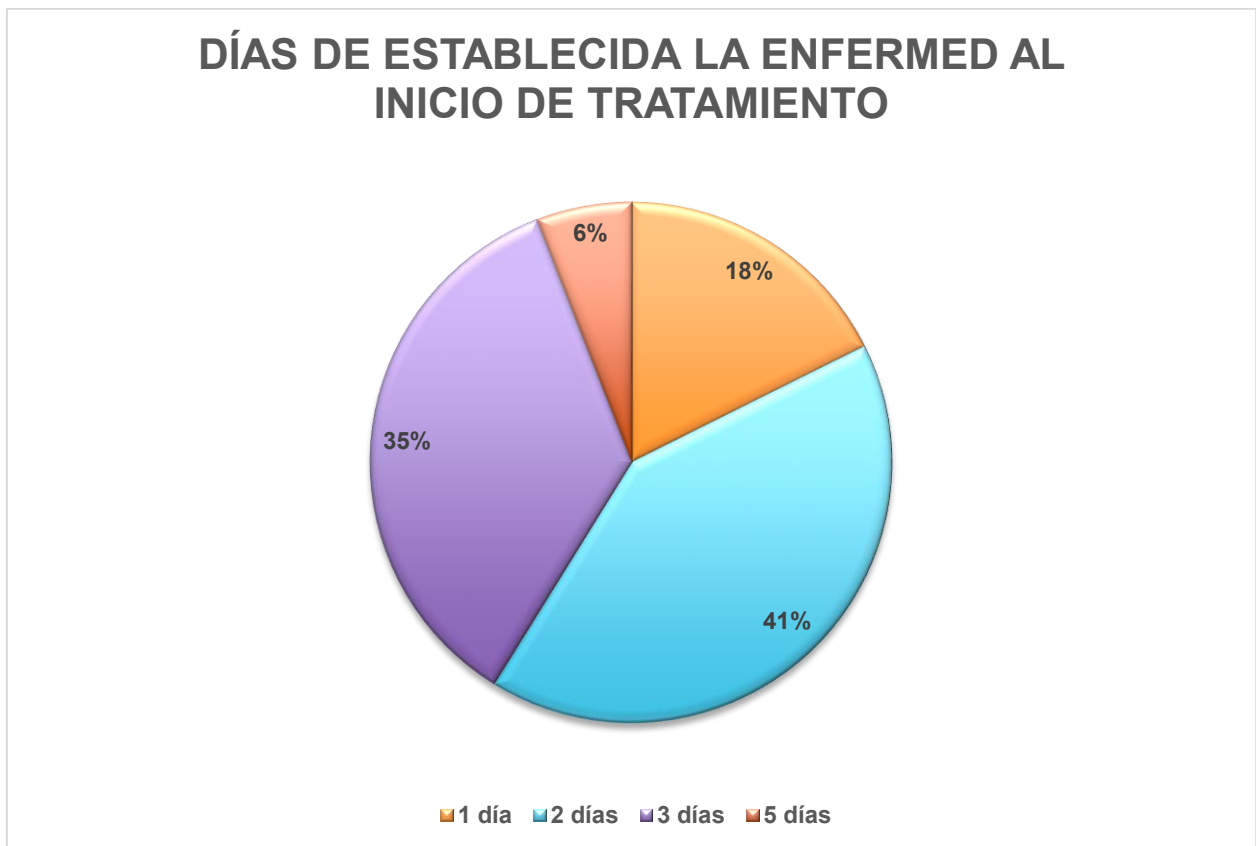
Tabla 5: Fármacos asociados

<b>FÁRMACOS ASOCIADOS</b>			
<b>Fármaco</b>	<b>N</b>	<b>Fármaco</b>	<b>N</b>
TMP/SMX	4	Hidralazina	1
Lamotrigina	2	Ibuprofeno	1
No identificado	2	Metamizol	1
Aciclovir	1	Metotrexate	1
Ampicilina	1	Piroxicam	1
Complejo B	1	Fenitoína	1
TMP/SMX: trimetoprim/sulfametoxazol			

En el inicio de la terapia con inmunoglobulina fue en la mayoría de los pacientes en las primeras 72 horas (Gráfica 1). El rango de tiempo para el inicio del tratamiento varió de 1 a 5 días. La única paciente que tuvo un desenlace fatal, la terapia fue iniciada a los 5 días posteriores de su

ingreso y no fue admitida en la terapia intensiva por su edad avanzada (96 años) y por padecer Alzheimer.

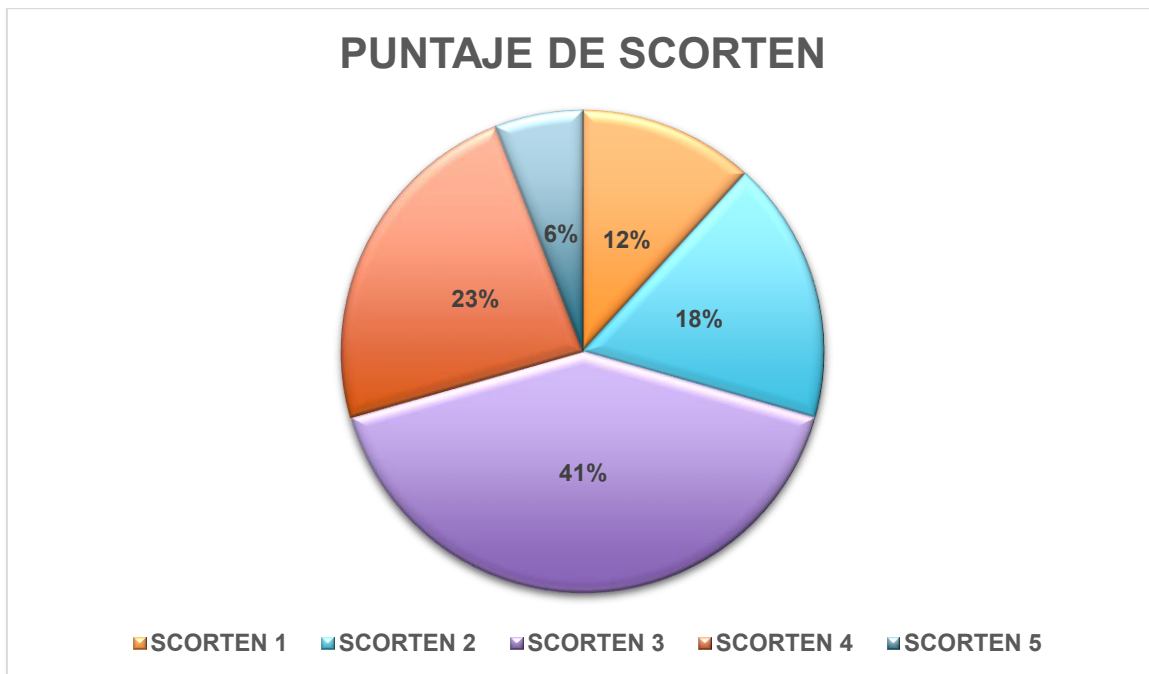
Gráfica 1: Fecha de inicio de la terapia de acuerdo a días de iniciado el tratamiento con IgGIV.



El 12% de los pacientes tuvo un SCORTEN de 1 punto con la probabilidad de mortalidad del 3.2%. El 18% tuvo un SCORTEN de 2 puntos con una probabilidad de mortalidad del 12.1%. El 41%

de los pacientes tuvo un puntaje del SCORTEN de 3 puntos, con una proyección de mortalidad de 35.8. El 23% tuvo un puntaje de SCORTEN de 4 puntos con una probabilidad de 58.3%. Ninguno de estos pacientes falleció a pesar de su mortalidad proyectada por SCORTEN. Lo que lo que demuestra una reducción significativa de la mortalidad a pesar del puntaje del SCORTEN. Solo una paciente tuvo un SCORTEN de 5 puntos que corresponden al 6% de los pacientes, en esta paciente la probabilidad de mortalidad era del 90%, desafortunadamente el diagnóstico e inicio de tratamiento fue a los 5 días posteriores a su ingreso, la paciente no fue admitida a terapia intensiva por la razones que ya se comentaron. (Gráfica 2). La mortalidad esperada fue de acuerdo al SCORTEN de todos los pacientes fue en promedio del 36.9% con desviación Santandard de 19.5 y en esta serie de casos fue de 5.8% muy por debajo de lo esperado.

Gráfica 2: Puntaje de SCORTEN obtenida dividida en porcentaje.



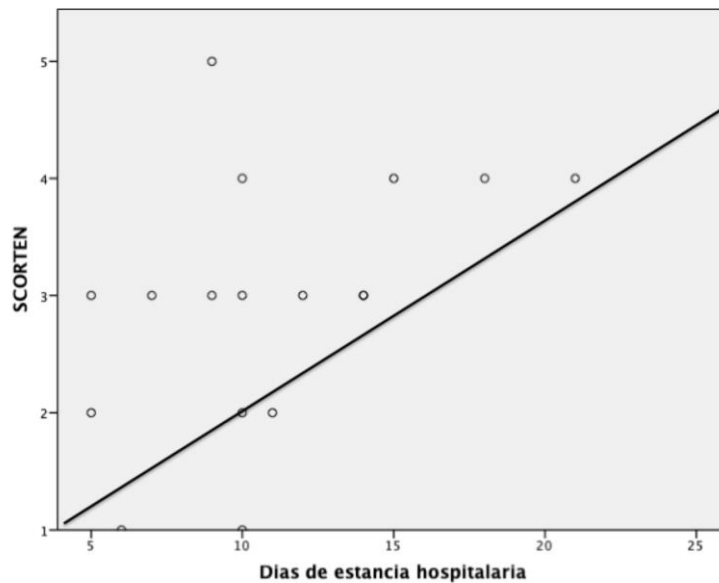
En el análisis de los estudios de laboratorio se encontró que 5 pacientes el 29.4%, tuvieron neutropenia que asoció con un mayor porcentaje de superficie afectada con  $P=0.006$ , así como con un mayor puntaje de SCORTEN con  $P=0.006$ . Lo que sugiere que la neutropenia puede ser un

predicador de gravedad de la enfermedad (Gráfica 3). No se encontró correlación entre la neutropenia con los días de estancia hospitalaria ( $p=0.195$  no significativa).

### GRAFICA 3

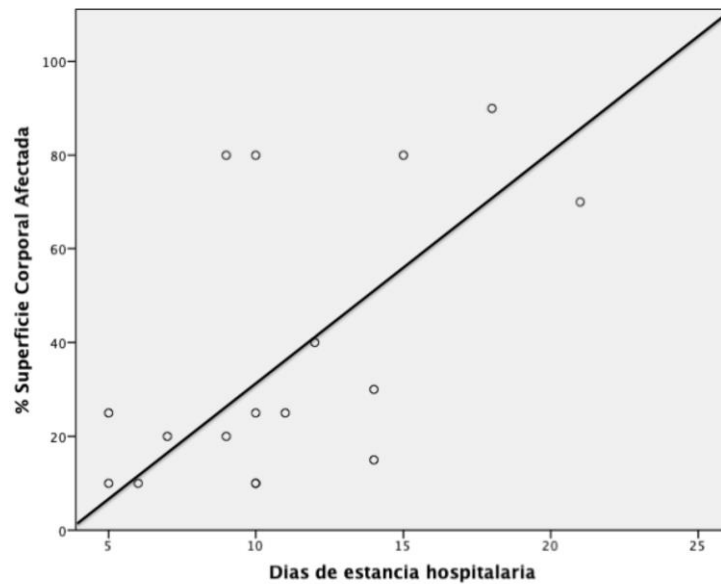
Al buscar si hubo correlación entre el SCORTEN con los días de estancia hospitalaria, se encontró que a mayor SCORTEN los pacientes tenían más días de estancia hospitalaria, confirmado con la prueba de correlación de Spearman con un índice de correlación de 0.42 ( $p=0.045$ ) (Gráfica 4).

Gráfica 4: Correlación entre SCORTEN y días de estancia hospitalaria.



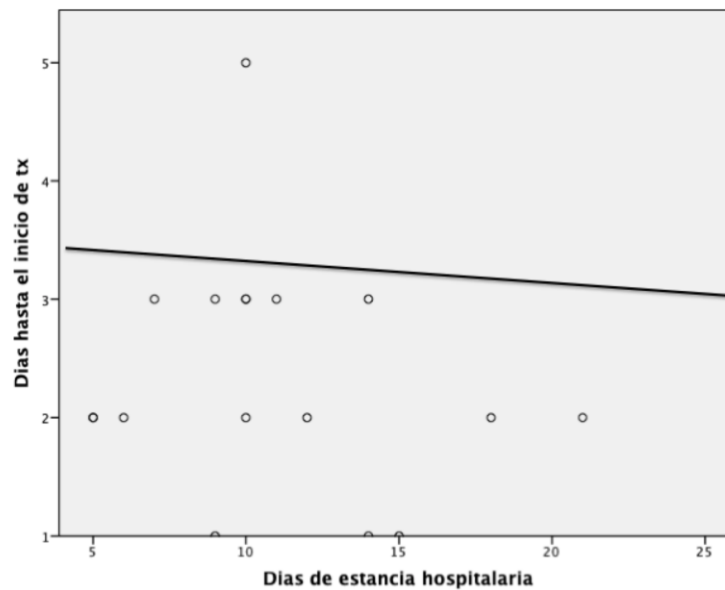
En cuanto al análisis de la correlación entre los días de estancia hospitalaria y el porcentaje de superficie corporal afectada se encontró un coeficiente de correlación de 0.54 ( $P=0.013$ ), por lo que se deduce que a mayor superficie corporal afectada mayor días de estancia hospitalaria con un (Gráfica 5).

Gráfica 5: Correlación entre porcentaje de superficie corporal afectada y días de estancia hospitalaria.



Llama la atención que no encontramos correlación estadísticamente significativa entre los días de inicio de la IgGIV y los días de estancia hospitalaria, con un coeficiente de correlación de -0.156 ( $p=0.274$ ) (Gráfica 6).

Gráfica 6: Correlación entre días de establecida la enfermedad al inicio del tratamiento y días de estancia hospitalaria.



## **9. DISCUSIÓN**

En la actualidad existen varios estudios que sustentan la efectividad del uso de la IgGIV en pacientes con SSJ, SSJ/NET y NET, ninguno de estos especifica los resultados en población latinoamericana. La mortalidad estimada de estas farmacodermias se calcula entre el 30 al 50%. (19). En nuestro estudio demostramos que en nuestros pacientes tuvieron una supervivencia del 94.2% mayor que lo reportado en la literatura. Por el diseño del estudio no se podría atribuir únicamente al uso de la IgGIV, pero demuestra una tendencia que apoya que su aplicación antes de las 72 horas de evolución es efectiva y reduce la probabilidad de mortalidad de acuerdo al SCORTEN.

En el análisis de nuestros datos encontramos como que la neutropenia es un factor de gravedad que correlaciona con el SCORTEN, y el porcentaje de superficie corporal afectada y los días de estancia hospitalaria lo que concuerda con Heng y colaboradores. (19)

## **10. CONCLUSIONES.**

En pacientes con farmacodermias graves SSJ, SSJ/NET y NET es importante hacer el diagnóstico temprano para iniciar la terapia integral oportuna dentro de las primeras 72 horas de iniciado el cuadro y disminuir la morbimortalidad de estos pacientes.

La IgGIV puede ser el tratamiento de primera línea para pacientes con SSJ, SSJ/NET, y NET por su efectividad independientemente del SCORTEN, la superficie corporal afectada, a una dosis de 1gr/Kg de peso.

El uso de IgGIV disminuye la mortalidad independientemente de la probabilidad proyectada por calculada por SCORTEN.

La neutropenia es un parámetro de gravedad que correlaciona con SCORTEN, Superficie corporal afectada y días de estancia hospitalaria.

Es posible que del pronóstico favorable en nuestra unidad radique en el diagnóstico y tratamiento temprano, ya que al ser un hospital de tercer nivel, cuenta con servicio de dermatología durante todos los días de la semana, el manejo multidisciplinario en conjunto con el personal médico de terapia intensiva está disponible de manera inmediata en nuestra unidad.

## 11. ICONOGRAFÍA PRE Y POSTRATAMIENTO



Masculino de 16 años con diagnóstico de SSJ secundario a lamotrigina al momento del ingreso y posterior al tratamiento.



Masculino de 15 años con diagnóstico de NET secundario a TMP/SMX al momento del ingreso y posterior a la terapia.



**Masculino de 9 años con diagnóstico de SSJ secundario a metamizol pre y post inicio de tratamiento con inmunoglobulina.**



**Femenino de 18 años con diagnóstico de sobreposición NET/SSJ secundario a TMP/SMX pre y post inicio de tratamiento con inmunoglobulina.**

## 12. BIBLIOGRAFÍA

1. Schwartz R, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis. Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2013; 69(187):1-16.
2. Viard I, Wehrli P, Bullani R, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282:490–3.
3. Van Der Meer JB, Schuttelaar ML, Toth GG, et al. Successful dexamethasone pulse therapy in a toxic epidermal necrolysis (TEN) patient featuring recurrent TEN to oxazepam. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:654–6.
4. Valeyrie L, Wolkenstein P, Brochard L, et al. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol*. 2010;163:847–53.
5. Hunger RE, Hunziker T, Buettiker U, et al.. Rapid resolution of toxic epidermal necrolysis with anti-TNF-alpha treatment. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:923–4.
6. Hötzenecker W, Prins C, French L. Erythema Multiforme, Stevens–Johnson Syndrome, and Toxic Epidermal Necrolysis. In Bologna J. *Dermatology*. USA: Elsevier;2018:332-347.
7. Schwartz R, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis. Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(173):1-13.
8. Harr T, French L. Toxic epidermal necrolysis and Stevens- Johnson syndrome. *Harr and French Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010;5(39):1-11.
9. Pichler WJ, Naisbitt DJ, Park BK. Immune pathomechanism of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127:74–81.
10. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2010;88:60–8.
11. Chang CC, Too CL, Murad S, Hussein SH. Association of HLA-B\*1502 allele with carbamazepine-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in the multi-ethnic Malaysian population. *Int J Dermatol*. 2011;50:221–4.
12. Chung WH, Hung SI, Yang JY et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med*. 2008;14:1343–50.
13. De Araujo E, Dessirier V, Lapree G, et al. Death ligand TRAIL, secreted by CD1a+ and CD14+ cells in blister fluids is involved in killing keratinocytes in toxic epidermal necrolysis. *Exp Dermatol*. 2011;20:107–12.

14. Treat JR. Skin signs of severe systemic medication reactions. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2012;42(8):192-7.
15. Worswick S, Cotliar J. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of treatment options. *Dermatol Ther*. 2011;24(2):207-18.
16. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*. 1993;129(1):92-6.
17. Sacher A. Evaluation and review: Symposium covers indications for the use of intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:89-90.
18. Weiler RC. Immunoglobulin therapy: history, indications and routes of administration. *Int J Dermatol*. 2004; 43(163-166).
19. Heng YK, Lee HY, Roujeau JC. Epidermal necrolysis: 60 years of errors and advances. *Br J Dermatol*. 2015;173(5):1250-4.
20. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet*. 1998;352:1586-9.
21. Roujeau JC, Bastuji S. Systematic review of treatments for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using the SCORTEN score as a tool for evaluating mortality. *Ther Adv Drug Saf*. 2011;2:87-94.
22. Lee HY, Lim YL, Thirumoorthy T, Pang SM. The role of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis: a retrospective analysis of 64 patients managed in a specialized centre. *Br J Dermatol*. 2013;169:304-9.
23. Mogica MD. Uso terapéutico actual de la inmunoglobulina intravenosa. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2006;44(2):81-86.
24. Orange J, Hossny E, Weiler C, et al. Use of intravenous immunoglobulin in human disease: A review of evidence by members of the primary immunodeficiency committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:525-53.
25. Berrón R, Espinoza F, Marquez M, et al. Consenso de expertos en el uso terapéutico actual de la inmunoglobulina intravenosa. *Rev Alerg Mex* .2005;52(1):42-50.
26. Durandy A, Wahn V, Petteway S, Gelfand E. Immunoglobulin replacement therapy in primary antibody deficiency diseases maximizing success. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005;136(3):217-229.