

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE LICENCIATURA EN FARMACIA

**“REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA SOBRE EL SÍNDROME
DE STEVEN-JOHNSON Y NECRÓLISIS EPIDÉRMICA
TÓXICA DEBIDO AL USO DE ANTIBIÓTICOS Y
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDEOS A NIVEL
INTERNACIONAL EN EL PERIODO DEL
2011-2016”**

**TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE
LICENCIATURA EN FARMACIA**

KARINA AYMERICH ARANA

Tutor:

Dr. Honorio Pérez Martínez.

Lector:

Dra. Natalia Valerio.

San José, Costa Rica

Contenido

| | |
|--|----|
| CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN | 1 |
| Planteamiento del problema | 1 |
| Objetivos | 3 |
| Objetivo General | 3 |
| Objetivos Específicos. | 3 |
| Justificación..... | 4 |
| Antecedentes | 6 |
| Nacionales | 6 |
| Internacionales | 7 |
| Proyecciones..... | 9 |
| CAPITULO II MARCO DE REFERENCIA..... | 10 |
| Salud..... | 10 |
| Farmacia..... | 11 |
| Atención farmacéutica..... | 11 |
| Clasificación de la actividad de la práctica de farmacia..... | 13 |
| Garantizar una terapia y resultados adecuados. | 13 |
| Dispensar medicamentos y dispositivos..... | 13 |
| Promoción de la salud y prevención de la enfermedad. | 13 |
| Gestión de los sistemas sanitarios. | 13 |
| Problemas relacionados con la medicación (PRM)..... | 13 |
| Medicamentos | 14 |
| Droga..... | 15 |
| Fármacos | 15 |
| Reacciones adversas a medicamentos | 16 |
| Principales mecanismos de producción de los efectos adversos. | 16 |
| Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos. | 17 |

| | |
|--|----|
| <i>Reacciones de tipo A</i> | 17 |
| <i>Reacciones de tipo B</i> | 17 |
| Intensidad de las reacciones adversas por medicamentos | 18 |
| Efectos secundarios | 19 |
| Interacción medicamentosa | 19 |
| Reacción alérgica | 19 |
| Alergia a los medicamentos y agentes biológicos | 20 |
| Clasificación de las reacciones alérgicas..... | 20 |
| Uso racional de los medicamentos | 21 |
| Factor de riesgo | 21 |
| Farmacovigilancia | 21 |
| Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE)..... | 22 |
| Mecanismo de acción: inhibición de la enzima cicloxigenasa | 23 |
| Efectos adversos | 25 |
| Contraindicaciones | 30 |
| Cáncer de colon..... | 30 |
| Interacciones..... | 31 |
| Dosis..... | 31 |
| Indicaciones generales..... | 31 |
| Clasificación según el espectro de acción | 33 |
| Clasificación según farmacocinética y farmacodinamia | 34 |
| Efectos adversos | 34 |
| Efectos adversos de las Penicilinas | 34 |
| Efectos adversos de las Cefalosporinas..... | 35 |
| Efectos adversos de las Sulfonamidas..... | 35 |
| Efectos adversos de las Monobactámicos | 36 |
| Efectos adversos de los Carbapenems..... | 37 |
| Efectos adversos de los Aminoglicosidos | 37 |

| | |
|---|----|
| Efectos adversos de Quinolonas..... | 39 |
| Síndrome de Steven-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica..... | 40 |
| Factores de riesgo..... | 41 |
| Etiología..... | 42 |
| Patogenia..... | 44 |
| Clínica..... | 47 |
| Medicamentos más frecuentemente implicados en Síndrome de Steven-Johnson..... | 48 |
| Diagnóstico..... | 48 |
| Manifestaciones Clínicas..... | 49 |
| Pronóstico..... | 50 |
| Tratamiento..... | 50 |
| Medidas generales..... | 51 |
| Tratamiento adyuvante..... | 52 |
| Esteroides..... | 52 |
| Inmunoglobulina intravenosa..... | 53 |
| Ciclosporina..... | 53 |
| Plasmaféresis..... | 53 |
| CAPITULO III MARCO METODOLÓGICO..... | 54 |
| Enfoque metodológico..... | 54 |
| Diseño de Investigación..... | 54 |
| Categoría de análisis..... | 56 |
| Cronograma..... | 60 |
| CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS..... | 61 |
| Variable 1.1. Síndrome de Steven-Johnson..... | 61 |
| Variable 1.2 Necrólisis Epidérmica Tóxica..... | 62 |
| Variable 1.3. Etiología..... | 64 |
| Variables 1.4. Patogenia..... | 65 |
| Variable 1.5. Manifestaciones clínicas..... | 68 |

| | |
|---|----|
| Variable 1.6. Diagnóstico..... | 71 |
| Variable 1.7. Tratamiento..... | 72 |
| Variable 1.8. Pronóstico..... | 77 |
| Variable. 2. 1. Factores de Riesgo..... | 80 |
| Variable 3.1 Antiinflamatorios no esteroideos..... | 81 |
| Variable 3.2 Antibióticos..... | 82 |
| CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES..... | 84 |
| Conclusiones..... | 84 |
| Recomendaciones..... | 87 |
| Protocolo de atención de pacientes con el síndrome de Steven Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica..... | 89 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 96 |

Contenido de Tablas

| | |
|--|----|
| Tabla 1. Clasificación según su grupo químico. | 23 |
| Tabla 2. Categorías de antimicrobianos | 33 |
| Tabla 3. Clasificación según el mecanismo de acción | 33 |
| Tabla 4. Hallazgos Clínicos de SSJ, SSJ traslapado con NET y NET. | 46 |
| Tabla 5. Tratamientos específicos y alternativos | 50 |
| Tabla 6. Categoría de Análisis | 56 |
| Tabla 7. Medicamentos y frecuencia en el desarrollo de SSJ y NET | 68 |
| Tabla 8. Comparación de características físicas e inmunohistoquímicas de SSJ y NET | 79 |

Contenido de Figuras

| | |
|---|----|
| Figura. 1. Síndrome de Steven Johnson por Piroxicam | 62 |
| Figura. 2. Síndrome de Steven Johnson por Sulfonamidas..... | 63 |
| Figura. 3. Dermatitis según compromiso corporal..... | 69 |
| Figura. 4. Maculas eritematosas, con signo de Nikolsky, usual en NET | 92 |
| Figura. 5. Compromiso de mucosa bucal en SSJ | 92 |
| Figura. 6. Múltiples maculas eritematosas confluentes evanescentes a la digitopresión en SSJ | 92 |
| Figura. 7. Múltiples maculas eritematosas confluentes evanescentes a la digitopresión en SSJ | 93 |
| Figura. 8. Signo de Nikolsky en NET | 93 |
| Figura. 9. Postulosis exantematosa aguda en SSJ | 94 |
| Figura. 10. Afectación de la mucosa ocular, nasal, oral en NET | 94 |
| Figura. 11. Sinequia conjuntival característica de NET | 95 |
| Figura. 12. Signo de Nikolsky, propia de NET..... | 95 |

Resumen

El objetivo principal perseguido por esta investigación consistió en analizar el mecanismo de acción mediante el cual los antibióticos y los AINE generan efectos adversos graves como el síndrome de Steven-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica a nivel internacional, mediante una revisión bibliográfica de artículos científicos y tesis publicadas, dentro de un periodo comprendido entre los años 2011 al 2016.

En la primera etapa de la investigación, se buscó generar una comparación entre ambos efectos adversos graves generados por el uso de AINE y antibióticos. Para esto, se contemplaron criterios como etiología, patogenia, manifestaciones clínicas, diagnóstico, pronóstico y tratamiento. Donde se encontró que ambas patologías son variantes de una misma enfermedad dermatológica con diferente severidad, situándose entre las reacciones adversas cutáneas más graves. Adicionalmente, el porcentaje de piel comprometida varía en gran manera, ya que en SSJ va a ser de menos de un 10 %, en SJJ/NET entre 10-30 % y, por último, en NET más de un 30 % de superficie corporal.

Por otra parte, se buscó describir los factores de riesgo desencadenantes de patologías como el síndrome de Steven-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica. En esta etapa, se buscó obtener los principales factores de riesgo relacionados y se observó que presentar acetilación lenta, la inmunosupresión, los tumores cerebrales tratados con fenitoína y radioterapia simultáneamente, al igual que la enfermedad injerto contra huésped o la infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), predisposición genética. Otros factores asociados son: mayor exposición a fármacos, infecciones virales coincidentes y pacientes con lupus eritematoso sistémico.

Para finalizar, se persiguió determinar el mecanismo de acción de los AINE y antibióticos que generan toxicodermias como el síndrome de Steven-Johnson y Necrólisis Epidérmica Toxica. Inicialmente, se determinó que los AINE impiden a la ciclooxigenasa y la subsiguiente síntesis de prostaglandinas, se oprime la liberación de sustancias y mediadores proinflamatorios, previniéndose la activación de los nociceptores terminales. No se reporta información sobre el mecanismo específico por medio del cual los antibióticos generan esta patologías, sin embargo, de forma frecuente, los efectos adversos a medicamentos, se relacionan con aspectos inmunes, con un aumento de macrófagos, linfocitos T, marcadores de la células citotóxicas, en la mayoría de las respuestas dermatológicas, se observan clones de células CD8. Y no se puede dejar de lado la predisposición genética a presentar reacciones a fármacos.

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

Las respuestas tóxicas dérmicas relacionadas con fármacos son efectos adversos graves comunes en la actualidad, por lo cual deben ser de total comprensión para los farmacéuticos y profesionales del área de salud. Desde una perspectiva actual, patologías como Steven-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica, ambas desencadenadas por el uso de medicamentos específicos, se encuentran ajenas al conocimiento de los profesionales en farmacia, debido a que estas respuestas adversas graves se atienden, generalmente, en centros de salud y nunca llegan a ser observadas en las farmacias.

Para dar inicio a esta investigación, es necesario conocer que las erupciones cutáneas son las reacciones adversas medicamentosas (RAM) más frecuentes, ocurriendo en el 2 % de todos los tratamientos. La Necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el Síndrome de Steven-Johnson (SSJ) son variantes de una misma enfermedad dermatológica con diferente severidad, situándose entre las reacciones adversas cutáneas más graves (García, D'Ávila y Clavijo, 2011, p. 2).

Por otra parte, las reacciones adversas por medicamentos se definen como todo efecto inesperado, perjudicial y no deseado causado por un medicamento, que se presenta en pacientes que lo han recibido en dosis administradas con fines terapéuticos, profilácticos o diagnósticos (García, D'Ávila y Clavijo, 2011, p. 27).

Adicionalmente, datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), arrojan que las estimaciones sobre reacciones adversas a los medicamentos indican que entre un 7 % y un 10 % de los pacientes atendidos en servicios destinados a casos agudos tiene una reacción adversa a algún medicamento, mientras que un entre un 28 % y un 56 % de esas reacciones son prevenibles. En algunos países, las hospitalizaciones debidas a reacciones medicamentosas adversas pueden representar más del 10 % del total de internaciones. Se necesitan más investigaciones en esta esfera, concentradas en los países en desarrollo. Se considera que en estos las tasas de reacciones medicamentosas adversas son aún mayores que en el mundo desarrollado, pero no se podría afirmar con certeza, por la escasa información encontrada (OMS, 2007, parr. 8).

Es necesario conocer que la piel es uno de los órganos blanco más afectados por las reacciones adversas a medicamentos, con una incidencia aproximada del 19 % de los pacientes hospitalizados. Entre el 2 % y el 5 % de las reacciones cutáneas adversas a fármacos se consideran severas. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define como reacción medicamentosa severa toda aquella que requiera la hospitalización o prolongación de una estancia hospitalaria preexistente, que ocasione una discapacidad persistente o significativa, que amenace la vida o que cause la muerte. Las farmacodermias de esta categoría son el SSJ, la NET, el síndrome de hipersensibilidad por fármacos (DRESS) y la pustulosis exantemática aguda generalizada (Martínez, Gómez y Ocampo, 2015, p. 3).

Para el desarrollo de esta investigación es preciso definir las patologías a investigar. De acuerdo con Sotelo (2012), el Síndrome de Steven-Johnson fue descrito en 1922, en dos niños, como un síndrome mucocutáneo agudo, con conjuntivitis, estomatitis severa, necrosis extensa en mucosas y maculas purpúreas en piel. En 1956, se describen cuatro pacientes con lesiones cutáneas más extensas con áreas de necrosis y desprendimiento de la piel, que fue denominada como Necrólisis Epidérmica Tóxica. (pp. 4-5)

Otro criterio que define el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) consisten en una enfermedad ampollosa severa frecuentemente causada por ingesta de medicamentos, caracterizado por desprendimiento epidérmico y erosión de las mucosas. Estas entidades son dos espectros de presentación de la misma patología, diferenciadas entre sí por el grado de desprendimiento epidérmico, confiriendo mayor severidad a la NET (Morgado, Quintero, y Cruzata, 2017, p. 297).

Con la presente investigación, se pretende extender el conocimiento sobre las respuestas dermatológicas como el Síndrome de Steven-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica, debido al uso de los antibióticos y los AINE. Además, establecer la patogenia de ambos efectos adversos graves, determinar factores de riesgo relacionados y realizar una comparación de las características de ambas enfermedades.

Teniendo en cuenta las publicaciones estudiadas y los resultados descritos se obtiene como pregunta principal: ¿Cómo los AINE y antibióticos puede generar toxicodermias graves tales como el Síndrome de Steven-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica? Adicionalmente, se puede cuestionar: ¿Cuáles factores de riesgo están relacionados con respuestas adversas como el SSJ y NET?

Objetivos

Objetivo General

Analizar el mecanismo de acción mediante el cual los antibióticos y los AINE generan efectos adversos graves como el Síndrome de Steven-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica a nivel internacional en un periodo comprendido entre los años 2011 al 2016

Objetivos Específicos.

Comparar las diferencias y similitudes que existen entre el síndrome de Steven-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica, generados por el uso de los AINE y antibióticos.

Describir los factores de riesgo desencadenantes de patologías como el Síndrome de Steven-Johnson y Necrólisis Epidérmica tóxica.

Determinar el mecanismo de acción de los AINE y antibióticos que generan toxicodermias como el Síndrome de Steven-Johnson y Necrólisis Epidérmica Toxica.

Justificación

El uso de medicamentos tiene como objetivo mejorar la calidad de vida, al reducir los síntomas de las patologías y ayudar a mantener una armonía en las funciones de los órganos y sistemas. Tal es el caso de medicamentos que se usan para aliviar dolor, inflamación o para erradicar virus y bacterias del organismo. Pero, al utilizarlos, también se corre el riesgo de que se desencadenen efectos secundarios, respuestas adversas e interacciones medicamentosas. La actual investigación pretende investigar reacciones adversas severas, debido al uso de los antibióticos y los AINE.

La piel es el blanco más frecuente de las reacciones adversas a los medicamentos. Los síndromes cutáneos graves que pueden ser inducidos por medicamentos incluyen el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET). Debido a la frecuencia con la que se dan respuestas dermatológicas por el uso de medicamentos, se le ha restado la importancia necesaria a este tipo de efectos no deseados, por lo que generar nuevos estudios e investigaciones sobre este tipo de efectos, es útil y necesario para la mejora del manejo de estas patologías.

Los medicamentos generan efectos secundarios y respuestas adversas graves, lo cual es contrario a su fin principal, que es generar bienestar o mejoría en el estado de la salud. Esta respuesta puede resultar en patologías graves e, inclusive, en la muerte. Según García, D'Ávila y Clavijo (2011), la importancia de estas reacciones, aun siendo baja su frecuencia, radica en su gravedad, con una mortalidad que para el SSJ es del 5 %, llegando al 40 %, de acuerdo con los diferentes autores para la NET. En ambos casos, las lesiones comprometen la piel y 2 o más mucosas simultáneamente. Si este compromiso es del 10 %, hablamos de SSJ y si es mayor al 30 %, nos referimos a NET (p. 27).

La Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) y el Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) son variantes clínicas de una misma enfermedad dermatológica con diferente severidad, compartiendo aspectos clínicos, etiológicos, histológicos y terapéuticos. Pueden presentarse a cualquier edad, con una incidencia de 0,4-1 y 1,2-2 casos por millón de personas por año, respectivamente (García, D'Ávila y Clavijo, 2011, p. 29).

Según Morgado, Quintero y Cruzata (2017), el SSJ y la NET se relacionan con factores precipitantes como infecciones, enfermedades del tejido conectivo, neoplasias malignas, radioterapia, vacunas y múltiples medicamentos. Alrededor de dos tercios de los casos de SSJ

y NET son atribuidos a fármacos en diferentes publicaciones de Francia, Alemania y Estados Unidos (p. 298).

Tomando en cuenta que el Síndrome de Steven-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica son respuestas generadas por el uso de medicamentos, tales como antibióticos y AINE, y el escaso conocimiento con el que cuentan los profesionales del área de farmacia sobre este tema, es importante el desarrollo de esta investigación, con el fin de tender una herramienta informativa para los farmacéuticos que puede generar la comprensión total sobre ambas patologías y sus características.

Los medicamentos como los antibióticos y los AINE, en la actualidad, son de uso restringido en la población de Costa Rica, sin embargo, son indicados por los médicos de forma considerable, tanto en niños como en adultos, sin tomar en cuenta sus características farmacológicas y el riesgo de respuestas adversas graves. El despacho de este tipo de fármacos es labor de los farmacéuticos, por lo cual el tener conocimiento sobre los factores de riesgo y el mecanismo de acción del Síndrome de Steven-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica es una necesidad.

El diagnóstico precoz y adecuado de SSJ y NET puede ser de gran relevancia para prevenir que estos concluyan de manera trágica, como en la muerte, para lograrlo es necesario el trabajo concomitante de todos los profesionales del área de la salud. El síndrome de Steven Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica son enfermedades severas y potencialmente mortales, por lo que se requiere de un estudio multidisciplinario (Zabala, Ramírez, y Tercero, 2016, p. 2).

De acuerdo con Leitón y Navarro (2013), el diagnóstico diferencial debe establecerse con otras enfermedades que producen descamación extensa, ampollas o pústulas confluentes, como el síndrome de la piel escaldada estafilocócica, la psoriasis pustulosa, la pustulosis aguda exantemática, la erupción fija medicamentosa generalizada, las toxicodermias maculopapulosas, las quemaduras de segundo grado y las lesiones ampollosas del coma (p. 7).

Como resultado de esta investigación, se espera generar un documento en el cual se encuentre de forma minuciosa el mecanismo de acción mediante el cual los antibióticos y los AINE generan respuestas tóxicas dérmicas como SSJ y NET, además de los factores de riesgo asociados, así mismo las diferencias y similitudes entre ambas patologías. Se pretende se encuentre al alcance de los profesionales en farmacia y por ende mejorar el nivel de conocimiento en torno a estas patologías, para contribuir con el diagnóstico prematuro de estas.

Antecedentes

La información recopilada en el siguiente apartado fue tomada de artículos y revistas científicas proporcionadas por la biblioteca del Hospital México, la Biblioteca Nacional BINASS, la Biblioteca Digital del Colegio de Médicos y Cirujanos, además, adquirida de herramientas digitales y tesis internacionales, lo cual permitió determinar el contexto actual sobre el conocimiento en torno a reacciones adversas severas relacionadas con antibiótico y AINE.

Nacionales

A pesar de la antigüedad del artículo debido a su gran relevancia para la elaboración de esta investigación, se utiliza la publicación “Síndrome de Stevens-Johnson: experiencia del Hospital Nacional de Niños durante los últimos diez años”, escrito por Ureña, Ávila, Ulloa, París, Faingezicht, Odio, en el año de 1997 en la Universidad de Costa Rica. Este tenía como meta conocer la experiencia del Hospital de Niños acerca del SSJ en los últimos 10 años y revisar las recomendaciones en relación con el manejo del SSJ y concluyó que el diagnóstico y, particularmente, el uso de esteroides en el manejo de pacientes con SSJ es controversial. La importancia de este artículo se debe a que es el único publicado en Costa Rica, en el que se describen estadísticamente cuáles fármacos provocan SSJ.

Se tomó en cuenta el artículo “Síndrome de Dress y síndrome de Steven Johnson” escrito por Wu, en el año 2011 en Costa Rica, en el Poder Judicial de Costa Rica, el cual pretendía describir efectos adversos graves por el uso de medicamentos y concluyó que ambas enfermedades están asociadas al uso crónico de medicamentos y pueden causar la muerte del paciente si no se toman las medidas de sostén de inmediato y la suspensión oportuna del medicamento causal. Esta publicación es relevante en este estudio debido a que describe de una forma precisa la patogenia de SSJ y cuáles fármacos las pueden desencadenar.

El artículo denominado: “Enfermedades dermatológicas que requieren un manejo similar a las quemaduras”, se consideró para el presente estudio, ya que en esta publicación se describe ampliamente la patogenia y epidemiología tanto de SSJ como de NET, el ya mencionado artículo fue escrito en el año 2013, en la Universidad de Costa Rica, por los autores Leitón y Navarro, cuyo propósito fue determinar el manejo adecuado de patologías como el Síndrome de Steven-Johnson, Necrólisis Epidérmica Tóxica y el Síndrome Estafilocócico de piel escamada, en este escrito concluyeron que la manera adecuada de tratar estas patologías es

muy similar al tratamiento de quemaduras, debido a la gran pérdida de piel que se dan en estos síndromes.

Por otro lado, la publicación denominada “Carbapenémicos: tipos y mecanismos de resistencia bacterianos”, de la autora Moreno, en el año 2013 publicado en la revista médica de Costa Rica y Centroamérica LXX, el cual perseguía demostrar los diferentes niveles de resistencia que ha desarrollado las bacterias a los antibióticos carbapenémicos, en el desenlace de este artículo hacen una llamado de atención al uso racional de los antibióticos. A pesar de que el objetivo de este artículo difiere en gran manera al objeto del presente estudio, es significativo, ya que en su contenido hace referencia a los efectos adversos relacionados con este tipo de antibióticos, por lo cual es tomado en cuenta.

El artículo “Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica”, escrito por Monge y Morales, en el 2014, en Costa Rica el cual realizó una amplia descripción de ambas patologías y generó como resultados la necesidad de conocer las características de las enfermedades antes mencionadas, con el fin de un diagnóstico temprano. Se toma en cuenta para este proyecto debido a su informe minucioso y concreto sobre los padecimientos citados.

Internacionales

Primeramente, a nivel internacional, es importante mencionar el artículo “Uso racional de antibióticos” documento escrito por Peñaranda, en el año 2011, se consideró de preeminencia para la presente investigación debido a que despliega información sobre los efectos generados por el uso inadecuado de antibióticos, grupo de fármacos considerado protagonista en este escrito. El fin de este artículo fue determinar las consecuencias generadas por el tratamiento desmedido con antibióticos, llegan a la conclusión de que factores como la ignorancia, automedicación, entre otros, tienen gran responsabilidad sobre este tipo de problemáticas.

En relación con el artículo “Síndrome de Stevens – Johnson: una forma grave de las reacciones adversas a medicamentos”, publicado por Clavijo, D’Avila, García, escrito en el año 2011 y realizado en la Universidad de Montevideo, tenía como objetivo la descripción de 3 casos clínicos de SSJ-NET en niños vinculados a la administración de anti comiciales, y que tuvo como conclusión principal la necesidad del diagnóstico precoz y oportuno de SSJ y NET, con el fin de prevenir un desenlace trágico. Este artículo es transcendental para el desarrollo de la presente investigación debido a que describe características importantes sobre la patogenia de estas enfermedades y el mecanismo mediante el cual los fármacos lo originan.

Debido a la amplia descripción que se le da a ambas patologías, el análisis de factores de riesgo, mecanismo de acción y mucha más información, se destaca el artículo “Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica en los niños”, escrito por Sotelo en el año 2012, en México. El ya mencionado artículo pretendía ofrecer una visión actualizada del SSJ y la NET en pacientes de edad pediátrica, se llegó a la conclusión principal de que ambas enfermedades presentan muchas similitudes y que se pueden diferenciar por extensión y gravedad.

Por los motivos anteriores también se incluye la publicación “Reacciones medicamentosas severas Síndrome Stevens Johnson y Síndrome Dress” Torres y Olmos en Bogotá, Colombia, Hospital de San José, escrito en el 2014, cuyo objetivo fue revisar y actualizar el Síndrome de Steven-Johnson y el Síndrome DRESS que, a pesar de no ser las reacciones medicamentosas más frecuentes, sí constituyen las más severas y concluye diciendo que se trata de dos importantes reacciones medicamentosas, entidades con un espectro clínico y etiopatogénico muy distinto y numerosas asociaciones medicamentosas, sobre las que no existen realmente consensos globales de tratamiento, pero en la que todos los autores revisados coinciden en la suspensión de los medicamentos, como primera línea de tratamiento.

La publicación de Riganti “El rol de las infecciones por herpesvirus-6, herpesvirus-7, virus Epstein-Barr y citomegalovirus en las farmacodermias”, en el año 2014 en el Hospital Italiano de Argentina, cuyo fin era determinar cómo ciertos virus pueden ser determinantes para el desarrollo de farmacodermias y que permitió concluir que existe una relación entre ciertos virus de Herpes y la hipersensibilidad a medicamentos. Es determinante para este estudio debido a que permite conocer de manera amplia un factor de riesgo importante para el desarrollo de farmacodermias.

“Actualidades en farmacodermias severas: Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET)” publicado en el 2015 por Martínez, Gómez y Ocampo en el Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, México. El cual pretendía generar información actualizada sobre patologías dermatológicas generadas por medicamentos y termina diciendo que es importante realizar un diagnóstico temprano de estas enfermedades para suspender lo más pronto posible el fármaco causante. Es de suma importancia para este proyecto, ya que menciona la necesidad que tienen los profesionales de salud, de ampliar su conocimiento sobre los efectos adverso graves que generan los medicamento en piel.

El objeto de la tesis “Farmacodermias en pacientes hospitalizados”, publicada en el 2016 en Guatemala por Acabajón, consistía en describir las farmacodermias en pacientes adultos hospitalizados en el Hospital General de Enfermedad Común del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, zona 9 durante el periodo de enero de 2002 a marzo de 2015, este proyecto logra determinar cuáles farmacodermias son más comunes y cuáles son sus causantes. Es apreciable en este proyecto, ya que contiene estadísticas y resultados sobre cuales medicamentos específicos generas respuestas adversas dermatológicas.

Otro de los antecedentes utilizadow es la tesis titulada “Síndrome de Steven-Johnson por el uso de AINE”, la cual pretendía elaborar un esquema de manejo protocolario oportuno ante un posible caso de síndrome de Stevens Johnson en atención primaria de salud, dicho documento fue elaborado por Núñez en el año 2016 en la Universidad Técnica de Ambato, y concluyó que se debe mantener una vigilancia estricta en cuanto a signos y síntomas iniciales que nos hagan sospechar de efectos adversos medicamentosos relacionados con un cuadro de Stevens Johnson. Se toma en cuenta debido a que es muy amplia en cuanto a características, manejo y mecanismos relacionados con SSJ.

Proyecciones

Se espera utilizar los resultados arrojados por esta investigación en el desarrollo de una herramienta escrita que les permita a los profesionales en farmacia conocer más sobre SSJ y NET.

Se busca disminuir las reacciones adversas severas como Síndrome de Steven-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica, al aumentar el conocimiento sobre ambas patologías.

Promover el conocimiento sobre las características farmacológicas y efectos secundarios y adversos de antibióticos y AINE.

Además, se espera que se divulgue esta información por medio de su publicación en una revista científica.

CAPITULO II MARCO DE REFERENCIA

En el presente capítulo, se tiene como finalidad el desarrollo de los asuntos más relevantes de este proyecto de investigación, se exponen y analizan las teorías, conceptos, definiciones necesarias para comprender la forma en que los fármacos pueden generar respuestas adversas graves como el Síndrome de Steven-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica.

Salud

El concepto de salud es amplio y puede incorporar un extenso rango de significados, desde técnicos hasta morales y filosóficos. Es quizás el recurso humano más importante. El concepto de salud más aceptado se formuló en la Constitución de la OMS en el año 1946. Es una definición positiva que hace hincapié en el bienestar: “Salud es un estado de completo bienestar físico, mental y social, no simplemente ausencia de enfermedad o debilidad” (Wiedenmayer, Summers, Mackiet, Maritime, Gous, 2006, pp. 5-6).

A lo largo de los años, la OMS ha ampliado el debate y ha revisado su definición de salud. Llegando a una definición más acertada:

Salud es el grado al cual un individuo o un grupo pueden, por una parte, alcanzar aspiraciones y satisfacer necesidades; y, por otra parte, cambiar o hacer frente al entorno. La salud está por lo tanto, considerada como un recurso para la vida diaria, no un objeto de vida; es un concepto positivo que enfatiza los recursos sociales y personales, así como las capacidades físicas. (Wiedenmayer, Summers, Mackiet, Maritime y Gous, 2006, pp. 5-6).

Velar por la permanencia del estado de salud de la sociedad, es una de las responsabilidades más relevantes de los profesionales de farmacia, el tener contacto directo y poder ofrecer el servicio de atención farmacéutica, le ofrece al regente la posibilidad de ejercer este deber de una forma eficaz y adecuada.

Farmacia

Según la raíz griega, la farmacia (del griego φάρμακον /fármakon/, 'medicamento, veneno, tóxico') es la ciencia y práctica de la preparación, conservación, presentación y dispensación de medicamentos. También es el lugar donde se preparan, dispensan y venden los productos medicinales. Esta definición es la más universal y clásica que se solapa con el concepto de Farmacia. Ciencia que enseña a preparar medicamentos y a conocer las sustancias con las que se preparan. (Arleany, Bassons, Bonal, Gaseón, 2002, p.275).

Adicionalmente, se podría decir que se conoce como farmacia al establecimiento en el cual se venden diferentes tipos de productos relacionados con la salud, especialmente medicamentos. Una farmacia es una entidad fundamental para el desarrollo adecuado de la sociedad, ya que es ella el único espacio donde se pueden conseguir algunos tipos de medicamentos de gran importancia para la cura de determinadas complicaciones médicas. (Arleany, Bassons, Bonal, Gaseón, 2002, p.275).

Sin importar el tipo de farmacia al que un paciente recurra en búsqueda de medicamentos, el farmacéutico es el encargado y responsable de velar por el bienestar y salud de este. Generalmente, la primera opción de consulta de los pacientes es la farmacia de comunidad y, en la actualidad, en los centros de salud, se ofrece el asesoramiento al paciente sobre el uso adecuado de los medicamentos. Por lo que es de suma importancia que el profesional en farmacia conozca de forma minuciosa los efectos adversos que pueden generar los medicamentos.

Atención farmacéutica

Un concepto innovador en la práctica de farmacia es el de atención farmacéutica, que surgió a mediados de los años setenta. Establece que todos los profesionales sanitarios deben asumir la responsabilidad de los resultados de la farmacoterapia en sus pacientes. Abarca una variedad de servicios y de funciones, algunos nuevos para la farmacia, otros tradicionales que son determinados y proporcionados por los farmacéuticos atendiendo a los pacientes individuales (Wiedenmayer, Summers, Mackiet, Maritime, Gous, 2006, pp. 7-8).

El concepto de atención farmacéutica también incluye el compromiso expreso con el bienestar de los pacientes como individuos que requieren y merecen la consideración, preocupación y confianza de los farmacéuticos. Sin embargo, los farmacéuticos a menudo no pueden aceptar la responsabilidad de esta ampliación de la atención al paciente.

Consecuentemente, pueden no documentar, monitorizar y revisar adecuadamente la asistencia proporcionada (Wiedenmayer, Summers, Mackiet, Maritime, Gous, 2006, pp. 7-8).

La atención farmacéutica se puede ofrecer a individuos y a poblaciones. La “atención farmacéutica basada en la población” utiliza datos demográficos y epidemiológicos para establecer formularios o listados de medicamentos, desarrollar y monitorizar políticas farmacéuticas, desarrollar y gestionar redes farmacéuticas, preparar y analizar informes sobre utilización y coste de medicamentos, llevar a cabo revisiones sobre utilización de medicamentos y enseñar a los proveedores de políticas sobre medicamentos y de procedimientos (Wiedenmayer, Summers, Mackiet, Maritime, Gous, 2006, pp. 7-8).

Sin embargo, sin atención farmacéutica individual ningún sistema puede eficazmente gestionar la farmacoterapia y controlar la enfermedad relacionada con medicamentos. Las funciones basadas en la población e identificadas arriba necesitan producirse bien antes o después de visitar a los pacientes y proporcionan una información valiosa, pero no pueden sustituir a los servicios específicos para pacientes (Wiedenmayer, Summers, Mackiet, Maritime, Gous, 2006, pp. 7-8).

Las enfermedades relacionadas con medicamentos ocurren con frecuencia, incluso, con medicamentos que están en un formulario o un listado de medicamentos, ya que estos medicamentos a menudo se prescriben, se administran o se utilizan inadecuadamente. Los pacientes necesitan los servicios de los farmacéuticos, al tiempo que están recibiendo asistencia. La farmacoterapia adecuada es específica para cada paciente. Incluye decisiones individuales, alcanzar una concordancia (un acuerdo entre el paciente y el proveedor de asistencia sanitaria sobre el resultado terapéutico y cómo se puede alcanzar), y actividades de monitorización del paciente crítico (Wiedenmayer, Summers, Mackiet, Maritime, Gous, 2006, pp. 7-8).

Para cada tratamiento con medicamentos en un paciente individual, el farmacéutico desarrolla un plan de atención de acuerdo con el paciente. Así, los pacientes pueden contribuir al éxito de los resultados participando en la responsabilidad de su propio cuidado y no confiando solamente en cuidadores, en un estilo paternalista de antaño (Wiedenmayer, Summers, Mackiet, Maritime, Gous, 2006, pp. 7-8).

La atención farmacéutica no existe de forma aislada de otros servicios de asistencia sanitaria. Debe ofrecerse en colaboración con pacientes, médicos, enfermeros y otros proveedores de asistencia sanitaria. Los farmacéuticos son, para los pacientes, los responsables

directos del coste, calidad y resultados de la atención farmacéutica (Wiedenmayer, Summers, Mackiet, Maritime, Gous, 2006, pp. 7-8).

Ofrecer atención farmacéutica a los pacientes puede ser la clave para prevenir o darle un diagnóstico precoz a reacciones adversas severas, garantizar el uso efectivo de los medicamentos, y velar por el bienestar y salud del paciente.

Clasificación de la actividad de la práctica de farmacia

Garantizar una terapia y resultados adecuados.

Es responsabilidad del grupo de trabajo de una farmacia garantizar una farmacoterapia adecuada y procurar la comprensión/adherencia del paciente a su plan de tratamiento, también debe dar monitorización y notificación de resultados.

Dispensar medicamentos y dispositivos.

Dentro de las actividades desempeñadas por los profesionales de farmacia se encuentra procesar la prescripción o la orden médica, preparar el producto farmacéutico y entregar la medicación o los dispositivos.

Promoción de la salud y prevención de la enfermedad.

El profesional en el área de farmacia debe proporcionar servicios clínicos preventivos, vigilar y notificar problemas de salud pública, además de promover el uso seguro de los medicamentos en la sociedad.

Gestión de los sistemas sanitarios.

Es necesario el farmacéutico procure gestionar la práctica y los medicamentos a través del sistema de salud, además de gestionar el uso de los medicamentos en el sistema de salud y participar en actividades de investigación y en la colaboración interdisciplinaria (Wiedenmayer, Summers, Mackiet, Maritime, Gous, 2006, p. 15).

Problemas relacionados con la medicación (PRM)

De acuerdo con Cipolle *et al.* (1998) propusieron las siguientes categorías de problemas relacionados con la medicación (PRM):

1. Indicación apropiada para la medicación: el paciente requiere una medicación o está recibiendo medicación innecesaria.

Necesita medicación, pero no la recibe

Recibe medicación innecesaria

2. La medicación más efectiva: el paciente está recibiendo el medicamento equivocado o la dosis es demasiado baja

Recibe el medicamento equivocado

Dosis demasiado baja

3. La medicación más segura: ¿está el paciente tomando o recibiendo demasiado medicamento correcto o está el paciente experimentando una reacción adversa a medicamentos de relevancia clínica?

Demasiado medicamento correcto

Reacciones adversas a medicamentos

4. Adherencia y comodidad del paciente (Wiedenmayer, Summers, Mackiet, Maritime, Gous, 2006, p. 37).

Medicamentos

Los medicamentos son productos utilizados para auxiliar en la cura, prevención y diagnóstico de enfermedades. Estos productos tienen como base una o más sustancias, el denominado principio activo (fármaco). Un medicamento es formado por: el principio activo o fármaco (o una combinación de ellos), que va a ejercer la acción farmacológica y los ingredientes inactivos que se denominan auxiliares de formulación y permiten transformar el fármaco en medicamento (Mendoza y García, 2006, p.8).

Por otra parte, se dice que un medicamento es una sustancia con propiedades para el tratamiento o la prevención de enfermedades en los seres humanos. También se consideran medicamentos aquellas sustancias que se utilizan o se administran con el objetivo de restaurar, corregir o modificar funciones fisiológicas del organismo o aquellas para establecer un diagnóstico médico (Colomer, García, Montero, Gonzales, 2006, p.1).

Los medicamentos se emplean a dosis tan pequeñas que para poder administrar la dosis exacta, se deben preparar de forma que sean manejables. Las diferentes maneras en que se preparan (pastillas, jarabes, supositorios, inyectables, pomadas, etc.) se denominan formas farmacéuticas (Colomer, García, Montero, Gonzales, 2006, p. 1).

Los medicamentos, sin embargo, no solo están formados por sustancias medicinales, a menudo van acompañados de otras sustancias que no tienen actividad terapéutica, pero que tienen un papel relevante. Estas sustancias son las que permiten que el medicamento tenga

estabilidad y se conserve adecuadamente. Estas sustancias sin actividad terapéutica tienen un papel muy importante en la elaboración, almacenamiento y liberación de sustancias medicinales se denominan excipientes, algunos de ellos son de declaración obligatoria, mientras que las sustancias medicinales, que son las que tienen actividad terapéutica, se denominan principios activos (Colomer, García, Montero, Gonzales, 2006, p. 1)

Los productos farmacéuticos, en particular los medicamentos, son un elemento fundamental tanto de la medicina moderna como de la medicina tradicional. Estos productos deben ser absolutamente seguros, eficaces y de buena calidad y ser recetados y utilizados de manera racional (OMS, 2016).

Droga

Los términos *drugs* (en inglés) y *drogue* (en francés) se utilizan indistintamente para definir fármacos de prescripción como sustancias psicoactivas sin utilidad terapéutica. Según la Organización Mundial de la Salud, droga es “toda sustancia que, introducida en un organismo vivo, pueda modificar una o varias de sus funciones” (OMS, 1969). Esta definición es poco útil e inexacta, ya que engloba fármacos de prescripción, sustancia psicoactiva, muchas plantas, sustancias químicas o tóxicas para el organismo (Caudevilla, 2003, p. 2).

Según la OMS (1994), es un término de uso variado. En medicina, se refiere a toda sustancia con potencial para prevenir o curar una enfermedad o aumentar la salud física o mental y en farmacología como toda sustancia química que modifica los procesos fisiológicos y bioquímicos de los tejidos o los organismos. De ahí que una droga sea una sustancia que está o pueda estar incluida en la farmacopea. En el lenguaje coloquial, el término suele referirse concretamente a las sustancias psicoactivas y, a menudo, de forma aún más concreta, a las drogas ilegales. Las teorías profesionales (p. ej., “alcohol y otras drogas”) intentan normalmente demostrar que la cafeína, el tabaco, el alcohol y otras sustancias utilizadas a menudo con fines no médicos son también drogas en el sentido de que se toman, el menos en parte, por sus efectos psicoactivos (p.33).

Fármacos

El término fármaco, por su parte, se refiere de forma específica al principio activo aislado que es la sustancia que ejerce la acción en el organismo y será la base del medicamento (Mendoza y García, 2006, p.8).

Una sustancia que se utiliza para el diagnóstico, el alivio, el tratamiento y/o la curación de la enfermedad, así como para su prevención. Una sustancia capaz de modificar la estructura y/o las funciones de un organismo vivo (Montoro, 2009, p.3).

Reacciones adversas a medicamentos

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define los efectos indeseables de los medicamentos como cualquier reacción nociva que se produce de forma fortuita a las dosis utilizadas en el hombre con fines profilácticos, diagnósticos o terapéuticos. Son alteraciones constatadas cuando el medicamento se utiliza en condiciones normales. Las intoxicaciones producidas por dosis masivas ingeridas por error o con fines suicidas corresponden a la toxicología (Salazar, 2000, pp. 1- 3).

Las reacciones adversas a los fármacos pueden ocurrir esencialmente por cuatro razones: alergia, intolerancia, idiosincrasia o por interacciones adversas entre fármacos. Por consiguiente, en cualquier caso de presunción de una reacción adversa a un medicamento, es importante reconocer la naturaleza exacta de la causa subyacente (Salazar, 2000, pp. 1- 3).

Una respuesta a un fármaco que es nociva y no intencionada y que tiene lugar cuando este se administra en dosis utilizadas normalmente en seres humanos para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o para la modificación de una función fisiológica. La expresión “reacción adversa inesperada” se refiere a una reacción cuya naturaleza o gravedad no se corresponde con lo indicado en el prospecto o la autorización de comercialización del país en el que se produce la reacción o con lo que cabría esperar teniendo en cuenta las características del medicamento (OMS, 2003, parr. 4).

Una reacción adversa grave es cualquier incidente médico que, a cualquier dosis utilizada normalmente en seres humanos, produzca la muerte, exija la hospitalización del paciente o prolongue la hospitalización de un enfermo ya hospitalizado. Ocasione una discapacidad o incapacidad permanente o significativa, o sea potencialmente mortal (OMS, 2003, parr. 6).

Principales mecanismos de producción de los efectos adversos.

Incremento de la actividad farmacológica, con frecuencia relacionado con la dosis: hipoglucemia por la insulina.

Efectos secundarios inseparables del efecto farmacológico principal: somnolencia con algunos antihistamínicos, xerostomía con los atropínicos.

Toxicidad asociada a un metabolito: lesión de los hepatocitos por un metabolito del acetaminofén.

Reacción hipoérgica o hiperérgica que supone una reactividad particular de los receptores específicos.

Reacción inmunoalérgica que necesita de un contacto anterior sensibilizante con el medicamento (Salazar, 2000, pp. 1- 3).

Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos.

Reacciones de tipo A.

Son respuestas farmacológicas excesivas, pero, por lo demás, normales, a los efectos del medicamento administrado en su dosis terapéutica. Estas reacciones presentan una morbilidad significativa, pero pocas veces son graves (OMS, 2003, parr. 8).

Pueden citarse los ejemplos siguientes: reacciones farmacodinámicas (por ejemplo, broncoespasmo asociado a la administración de betabloqueantes), reacciones tóxicas (por ejemplo, la sobredosis absoluta o relativa de aminoglucósidos que ocasiona sordera), síndrome de suspensión de tratamiento o efecto rebote (por ejemplo, aumento espontáneo de la tensión arterial tras la supresión del tratamiento con clonidina) (OMS, 2003, parr. 10).

Reacciones de tipo B.

Son reacciones raras e imprevisibles que no guardan relación con la dosis y son habitualmente de naturaleza alérgica. Son frecuentemente graves y producen una mortalidad alta. Pueden citarse los ejemplos siguientes: reacciones idiosincrásicas (por ejemplo, anemia aplásica irreversible producida por el cloranfenicol), reacciones anafilácticas (por ejemplo, choque anafiláctico por efecto de la penicilina), enfermedades inducidas por medicamentos (por ejemplo, colitis asociada a antibióticos) (OMS, 2003, parr 12).

Acontecimientos adversos debidos a interacciones medicamentosas.

Pueden producirse acontecimientos de todos los tipos y grados, por ejemplo: reducción de la absorción de la tetraciclina, si se administra con sales ferrosas; reducción de los efectos anticonvulsivos de la fenitoína, si se administra con algunos antipalúdicos como la pirimetamina; aumento grave e intenso de la tensión arterial tras la administración concurrente de antidepresivos inhibidores de la monoaminoxidasa con antidepresivos tricíclicos o algunos antipsicóticos (OMS, 2003, parr. 2).

Intensidad de las reacciones adversas por medicamentos.

No existe una escala universal para describir o determinar la gravedad de una reacción adversa a un fármaco en particular, la valoración es en gran parte subjetiva (Salazar, 2000, pp. 1- 3).

Se ha referido como reacciones leves, a la gran mayoría de los trastornos gastrointestinales, los cuales representan un alto porcentaje del total de las reacciones conocidas. En esta misma categoría, son consideradas las relacionadas con dolores de cabeza, fatiga, ligeros dolores musculares, cambios en el ritmo del sueño y malestar (sensación de enfermedad). No obstante, dichas reacciones son molestas y preocupantes para quienes las experimenten (Salazar, 2000, pp. 1- 3).

Las reacciones moderadas, en este rango, se incluyen las erupciones cutáneas (especialmente, si son extensas y persistentes), las alteraciones visuales, el temblor muscular, la dificultad para orinar (usual con muchos medicamentos administrados a varones de edad avanzada), variación perceptible del humor o del estado mental y ciertos cambios en los componentes de la sangre (Salazar, 2000, pp. 1- 3).

La aparición de reacciones adversas leves o moderadas no significa necesariamente que se deba suspender el medicamento, especialmente, si no se dispone de una mejor alternativa. Corresponde al facultativo evaluar la dosis indicada, la frecuencia y la forma de administración, a fin de corregir la existencia de alguna irregularidad. Asimismo, debe considerar el posible uso de otros agentes para el alivio de las molestias que presenta el paciente (Salazar, 2000, pp. 1- 3).

En ocasiones, ciertos efectos considerados como adversos, se emplean en clínica con fines terapéuticos, es el caso de la aspirina, cuyo efecto antiagregante plaquetario se utiliza para la profilaxis de la trombosis cerebral, infarto del miocardio y otras patologías vasculares periféricas (Salazar, 2000, pp. 1- 3).

Las reacciones severas, aunque relativamente raras, pueden presentarse. Estas reacciones implican suspender la administración del fármaco y proceder a su tratamiento. Sin embargo, en ocasiones, la indicación del compuesto causante de dichas reacciones, resulta imprescindible, ya que la enfermedad que se trata conduce fatalmente a la muerte, como en el cáncer. En este caso, se justifica cualquier medicamento que prolongue la vida o permita una supervivencia con mejor calidad de vida, aun cuando lleve implícito un alto riesgo de reacciones adversas graves (Salazar, 2000, pp. 1- 3).

Efectos secundarios

Efecto adicional producido por un fármaco, bien sea positivo o negativo. Una sensación o síntoma indeseable causado por una opción de tratamiento para una enfermedad o dolencia, que sin embargo generalmente no tiene nada que ver con el propósito del tratamiento (OMS, 2003, parr. 3).

Efecto que surge como consecuencia de la acción fundamental, pero que no forma parte inherente de ella (por ejemplo, la hipopotasemia que aparece en el curso del tratamiento con ciertos diuréticos). No siempre es fácil distinguir entre efecto secundario y colateral, en ocasiones, la distinción es simplemente académica (OMS, 2003).

Cualquier efecto no intencionado de un producto farmacéutico que se produce cuando este se administra en dosis utilizadas normalmente en seres humanos y que está relacionado con las propiedades farmacológicas del producto. Estos efectos pueden ser beneficiosos o perjudiciales (OMS, 2003, parr. 5).

Interacción medicamentosa

Las interacciones medicamentosas resultan de la administración simultánea o sucesiva de varios medicamentos a un mismo paciente y en el cual se puede modificar la actividad de uno, de algunos o de todos los medicamentos indicados. Aunque ciertas interacciones entre fármacos son buscadas de manera deliberada por el facultativo, porque resultan ventajosas, como sucede con el uso de los antagonistas en las intoxicaciones, en la mayoría de los casos, las interacciones entre fármacos no están planeadas (Salazar, 2000, pp. 1- 3).

Por otra parte, se puede definir como cualquier interacción entre uno o más medicamentos, entre un medicamento y un alimento y entre un medicamento y una prueba de laboratorio. En general, las dos primeras categorías de interacciones tienen importancia por el efecto que ellas producen en la actividad farmacológica del medicamento: aumentan o disminuyen los efectos deseables o los efectos adversos (OMS, 2016, parr. 7).

Reacción alérgica

El fármaco o sus metabolitos adquieren carácter antigénico. Se requieren un contacto sensibilizante previo con ese mismo fármaco u otro de estructura parecida (sensibilidad cruzada) y un contacto desencadenante que provoque la reacción antígeno-anticuerpo (Pawankar, Canonica, Holgate, Lockey, 2011, pp. 27-30).

Alergia a los medicamentos y agentes biológicos.

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) pueden afectar hasta a 1/10 de la población mundial y afecta hasta un 20 % de todos los pacientes hospitalizados. Más del 10 % de las RAM son reacciones impredecibles de hipersensibilidad a medicamentos (RHM). Tanto el sub diagnóstico como el sobre diagnóstico son comunes. La RHM más comunes incluyen a los antibióticos tales como penicilinas, cefalosporinas y sulfamidas, y fármacos anti-inflamatorios no esteroides como la aspirina y otros (Pawankar, Canonica, Holgate, Lockey, 2011, pp. 27-30).

El espectro clínico de RHM implica diversos órganos, duraciones y gravedad. Las RHM pueden ser graves, incluso mortales, y se asocian a tasas de mortalidad significativa. Los medicamentos pueden ser responsables de hasta el 20 % de las muertes por anafilaxia. Las RHM tienen un importante impacto socioeconómico en los costos directos (tratamiento de las reacciones y hospitalizaciones) e indirectos (días perdidos trabajo / escuela; y fármacos alternativos) (Pawankar, Canonica, Holgate, Lockey, 2011, pp. 27-30).

Los procedimientos de diagnóstico para las RHM también deben tratar de identificar los mecanismos subyacentes que causan las RHM. El diagnóstico es fundamental para el tratamiento y la prevención de las RHM. La selección de un medicamento alternativo y desensibilización es necesaria en algunos casos (Pawankar, Canonica, Holgate, Lockey, 2011, pp. 27-30).

Clasificación de las reacciones alérgicas.

Los autores Cuevas y Cuevas clasificaron los mecanismos inmunopatogénicos o reacciones de hipersensibilidad en seis tipos, en cada uno de ellos participan de forma secuencial diferentes tipos de células y mediadores solubles:

Hipersensibilidad tipo I: Mediada por IgE.

Hipersensibilidad tipo II: Mediada por IgG (citotoxicidad).

Hipersensibilidad tipo III: Mediada por IgG (depósito de complejos inmunes).

Hipersensibilidad tipo IV; Mediada por interacción entre linfocitos T con citosinas.

Mecanismos inmunes no identificados: Hipersensibilidad tipo I.

No mediada por IgE; Pérdida de tolerancia (Cuevas y Cuevas, 2012, p. 4).

Uso racional de los medicamentos.

La utilización racional de los medicamentos implica la administración a los pacientes de fármacos adecuados para sus necesidades terapéuticas, en dosis que satisfagan sus necesidades particulares (dosis, pauta posológica y duración correctos). Por lo tanto, el uso racional requiere una prescripción y dispensación correcta y la observancia por parte del paciente. En muchos países en desarrollo, los prescriptores no siempre son médicos ni los dispensadores son siempre farmacéuticos, sino que pueden participar en estos procesos enfermeras, personal auxiliar e incluso personas sin formación médica o farmacéutica. Para fomentar un uso racional de los medicamentos es necesario abordar la conducta de todas las personas que participan en cada uno de los procesos (prescripción, dispensación y uso por el paciente) (OMS, 2003, parr. 8).

Factor de riesgo

Un factor de riesgo es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión. Entre los factores de riesgo más importantes cabe citar la insuficiencia ponderal, las prácticas sexuales de riesgo, la hipertensión, el consumo de tabaco y alcohol, el agua insalubre, las deficiencias del saneamiento y la falta de higiene (OMS, 2016, parr. 2).

Farmacovigilancia

Conjunto de métodos, observaciones y registros que permiten durante la etapa de comercialización o uso expandido de un fármaco detectar reacciones adversas y eventualmente, efectos farmacológicos o terapéuticos beneficiosos, no previstos en las etapas previas de control y evaluación de un fármaco (Montoro, 2009, p.3).

Actualmente, las opciones terapéuticas para tratar las diferentes patologías han ido creciendo aceleradamente, por lo que las autoridades de los países se han visto en la necesidad de tomar diferentes medidas para vigilar y prevenir los posibles problemas que puedan provocar los medicamentos en la salud de la población. Es casi imposible que durante el desarrollo de nuevas moléculas se logre detectar e investigar en todas las condiciones de uso posibles en que son utilizados los medicamentos. (Ministerio Salud, 2015)

Es por esta razón que es importante la implementación de actividades de salud pública que se enfoquen a la detección de posibles problemas relacionados con los medicamentos. Para lograr mantener este control de los medicamentos, se desarrolló lo que en la actualidad conocemos como farmacovigilancia, la cual se define como una actividad que se dedica a la

detección temprana de problemas de seguridad no detectados durante el desarrollo clínico del medicamento antes de su comercialización. La farmacovigilancia utiliza diferentes estrategias para estudiar o conocer reacciones adversas a medicamentos, sin embargo, en nuestro país, el método más utilizado es el de notificación espontánea de reacciones adversas por parte de los profesionales en salud (Ministerio Salud, 2015).

Por esta razón es indispensable contar con la colaboración de todos los profesionales en salud, sobre todo, tener siempre presente que los medicamentos pueden causar diferentes reacciones adversas, las cuales pueden variar, desde pequeñas molestias hasta la muerte (Ministerio Salud, 2015).

Antiinflamatorios No Esteroides (AINE)

Se considera a los antiinflamatorios no esteroideos como un grupo de sustancias químicas, de las que la más conocida es el ácido acetilsalicílico, que se caracteriza por su efecto antiinflamatorio y porque no derivan de moléculas orgánicas, como los esteroides (Clínica Universidad de Navarra, 2015).

Se le atribuyen características antiinflamatorias, antipiréticas y analgésicas y actúan inhibiendo la síntesis de las prostaglandinas. Se utilizan para el tratamiento del dolor moderado y las enfermedades inflamatorias, especialmente, las músculo-esqueléticas. Como efectos secundarios pueden presentar alteraciones gastrointestinales, de la función plaquetaria y de la coagulación y renales (Clínica Universidad de Navarra, 2015).

Otro autor propone que los AINE son un grupo de agentes de estructura química diferente que tienen como efecto primario inhibir la síntesis de prostaglandinas, a través de la inhibición de la enzima cicloxigenasa (Malgor, 2002, p.112).

Estas drogas comparten acciones farmacológicas y efectos indeseables semejantes. La aspirina es el prototipo del grupo y es la droga con la cual los distintos agentes son comparados. Debido a esto también son llamadas drogas “tipo aspirina”. Otra denominación común para este grupo de agentes es el de “AINE” (Antiinflamatorios No Esteroides) o drogas “anticicloxigenasa”, debido a que inhiben esta enzima responsable de la síntesis de prostaglandinas, las cuales son mediadoras de la producción de fiebre, dolor e inflamación. (Malgor, 2002, p.112)

Tabla 1. Clasificación según su grupo químico.

| | |
|--|--|
| Salicilatos | ASA (ácido acetilsalicílico) Diflunisal |
| Derivados pirazolónicos | Aminofenazona (dipirona o metamizol) Fenilbutazona Azaprofazona |
| Derivados del para-aminofenol | Acetaminofen (paracetamol o tylenol) |
| Derivados del ácido acético | Indometacina Sulindaco Glucametacina |
| Derivados carboxílicos y pirrolpirrónicos | Etodolaco Ketorolaco |
| Derivados del ácido fenilacético | Diclofenaco (voltaren) Aclofenaco Tolmetina Fenclofenaco |
| Derivados del ácido n-acetilantranílico | Ácido mefenámico Niflumico Meclofenamico Clonixinato de lisina |
| Derivados del ácido propiónico | Ibuprofeno, Naproxeno, Ketoprofeno Flurbiprofeno, Fenoprofeno, Oxaprozina |
| Derivados enólicos | Piroxican Meloxican Tenoxican |
| Nimesulida, sulfonanilida Grupo naftilalcanonas | Nabumetona |

Fuente: Pérez, López, Mantecón, y Grau (2002).

Mecanismo de acción: inhibición de la enzima cicloxigenasa

Muchos de los AINE poseen otros efectos bioquímicos no del todo aclarados, sin embargo, la inhibición de la cicloxigenasa o prostaglandina sintetasa, parece ser el principal mecanismo de acción de estos agentes y, por lo tanto, la inhibición de la síntesis de

prostaglandinas. El orden de potencia como inhibidores de la síntesis de prostaglandinas in vitro refleja su poder antiinflamatorio in vivo (Malgor, 2002, pp.112-122).

La mayoría de los AINE son inhibidores reversibles y competitivos de la ciclooxigenasa, mientras que el ácido acetil salicílico es un inhibidor irreversible, acetila la enzima en el sitio activo, por ello, es uno de los agentes más útiles como antiagregante plaquetario, ya que inhibe la enzima ciclooxigenasa plaquetaria (COX1) por toda la vida de la plaqueta (7-11 días), como las plaquetas son fragmentos celulares son incapaces de sintetizar nueva enzima (Malgor, 2002, pp.112-122).

Algunos estudios sugieren que existen otros mecanismos de acción, sobre todo, para sus acciones antiinflamatorias. De acuerdo con estas teorías, se vio que algunos AINE inhiben la enzima lipoxigenasa in vitro y en algunos modelos animales utilizando diclofenaco e indometacina, estos 2 agentes disminuyen los leucotrienes y prostaglandinas de leucocitos y células sinoviales por estimular la reincorporación de ácido araquidónico libre en los triglicéridos de las membranas (Malgor, 2002, pp.112-122).

Los AINE interfieren en muchos procesos asociados a la membrana celular como la activación de fosfolipasa C en los neutrófilos, la de NADPH oxidasa de los macrófagos. El piroxicam, ibuprofeno, indometacina y salicilatos inhiben algunas funciones de neutrófilos, como por ejemplo la agregación célula-célula (Malgor, 2002, pp.112-122).

Otras acciones son producidas en diferentes grados, por ejemplo, el piroxicam, inhibe la generación de peróxido de hidrógeno en neutrófilos, sin embargo, el ibuprofeno no produce este efecto. También se piensa que los AINE pueden inhibir algunos procesos celulares por desacoplar las interacciones proteína-proteína dentro de la bicapa lipídica de la membrana celular, incluyendo los procesos regulados por proteína G (Malgor, 2002, pp.112-122).

El descubrimiento de la existencia de, por lo menos, dos isoformas de la enzima ciclooxigenasa: La ciclooxigenasa 1 (COX1) y la ciclooxigenasa 2 (COX2). La COX1 es una enzima constitutiva y está presente en la mayoría de las células del organismo; en cambio, la COX2 no está normalmente presente, es una enzima inducida por citocinas, factores de crecimiento, factores séricos (Malgor, 2002, pp.112-122).

Se postula que la COX 1 sería la responsable de las funciones basales dependientes de prostanoïdes, encargada de la síntesis de prostaglandinas para la regulación fisiológica como la citoprotección gástrica y renal, la regulación de flujos sanguíneos, la función renal y

plaquetaria. La COX2 que se expresa en respuesta a procesos inflamatorios (inducida) y otros mediadores y estimula la síntesis de prostaglandinas que producirán fiebre, dolor o inflamación puede ser inhibida por glucocorticoides como la dexametasona y por inhibidores selectivos como meloxicam. Se piensa que la COX2 estaría en el cerebro como enzima constitutiva (Malgor, 2002, pp.112-122).

La aspirina inhibe muy efectivamente la COX1, a bajas dosis es utilizada en medicina cardiovascular como un inhibidor selectivo e irreversible de COX1 plaquetaria. A dosis más altas la inhibición de COX1 es generalizada y puede producir daño gastrointestinal. A estas dosis el metabolito de la aspirina, el salicilato es capaz de inhibir la COX2, agregando efectos antiinflamatorios. Fue observado que el salicilato de Na es un inhibidor de COX2, con propiedades antiinflamatorias y que carece de efectos antiagregantes plaquetarios y no produce efectos adversos gastrointestinales, pudiendo ser un agente útil en pacientes que padecen asma inducido por aspirina (Malgor, 2002, pp.112-122).

Inhibidores no selectivos de COX1

Estas drogas inhiben tanto COX1 como COX2: aspirina, indometacina, piroxicam, diclofenaco, ibuprofeno. También inhiben la agregación plaquetaria y producen efectos G-I y renales. Esta categoría puede subdividirse en drogas que muestran alguna preferencia por COX1 in vitro y que también tienen particular alto riesgo de producir efectos adversos GI como la indometacina y el piroxicam. Las drogas con baja afinidad por COX1 in vitro serían ibuprofeno, naproxeno, etodolac, diclofenaco (Malgor, 2002, pp.112-122).

Inhibidores selectivos de COX2

El meloxicam es un inhibidor selectivo de COX2, los salicilatos, la nimesulida, la nabumetona y el etodolac son inhibidores selectivos de COX2 (pero no exclusivos), con una aparente baja incidencia de efectos adversos gastrointestinales y renales (Malgor, 2002, pp.112-122).

Efectos adversos

El efecto adverso más común que ocurre con dosis terapéuticas de aspirina es a nivel gastrointestinal, puede producir trastornos como náuseas, vómitos, dispepsia. También puede producir irritación de la mucosa gástrica con erosión, ulceración, hematemesis y melena. Antagonistas del receptor H2 de la histamina o análogos de Prostaglandina E como el misoprostol pueden utilizarse para tratar el daño mucoso inducido por drogas tipo aspirina. En

un 70 % de los pacientes, puede ocurrir pérdida oculta de sangre por las heces, la pérdida de sangre suave en general carece de importancia clínica, pero en tratamientos prolongados puede producir anemia por deficiencia de hierro (Malgor, 2002, pp.112-122).

También puede producir hemorragia digestiva, pero con menor frecuencia. Algunas personas con asma o urticaria crónica o rinitis crónica pueden tener mayor incidencia de hipersensibilidad a aspirina y puede provocar urticaria, otras lesiones de piel, angioedema, rinitis y severo broncoespasmo y disnea. Las personas sensibles a aspirina pueden demostrar hipersensibilidad cruzada con otros AINE (Malgor, 2002, pp.112-122).

La aspirina incrementa el tiempo de hemorragia, disminuye la adhesividad y agregación plaquetaria y altas dosis pueden producir hipoprotrombinemia. La aspirina y otros AINE pueden producir hepatotoxicidad, sobre todo, en pacientes con artritis u otros trastornos del tejido conectivo. En niños, el uso de aspirina ha sido implicado en el síndrome de Reye, teniendo en la actualidad severas restricciones en pediatría, sobre todo, en casos de infecciones virales. Usada por vía rectal puede causar irritación (Malgor, 2002, pp.112-122).

Intoxicación crónica.

Puede producirse cuando se usan dosis altas y por tiempo prolongado. Se denomina salicilismo, los síntomas son mareos, tinitus, sordera, sudoración, náuseas y vómitos, cefalea y confusión mental. Pueden controlarse, reduciendo la dosis (Malgor, 2002, pp.112-122).

Intoxicación aguda.

Los síntomas son hiperventilación, fiebre, cetosis, alcalosis respiratoria, acidosis metabólica. Depresión del SNC que puede llevar al coma; colapso cardiovascular e insuficiencia respiratoria. En niños, puede ocurrir somnolencia, acidosis metabólica e hipoglucemia severa. En intoxicación aguda severa, puede intentarse el lavado gástrico, el salicilato remanente puede ser adsorbido por carbón activado. El manejo de fluidos y electrolitos debe ser inmediato con la corrección de la acidosis, fiebre, hipocalcemia y deshidratación. Se debe alcalinizar la orina, hacer hemodialisis o hemoperfusión para remover el salicilato del plasma (Malgor, 2002, pp.112-122).

Efectos sobre la sangre.

Además de los efectos benéficos de la aspirina sobre las plaquetas, los salicilatos pueden producir efectos adversos sobre la sangre como trombocitopenia, anemia aplásica,

agranulocitosis o pancitopenia. La aspirina también puede producir anemia hemolítica en pacientes con deficiencia de glucosa 6 fosfato deshidrogenasa (Malgor, 2002, pp.112-122).

Efectos sobre el tracto gastrointestinal.

Los datos sugieren que la aspirina puede inducir úlcera gástrica, pero la frecuencia no es clara y no estaría relacionada con la dosis. Todos los AINE pueden potencialmente causar daño de la mucosa gastrointestinal (Malgor, 2002, pp.112-122).

Efectos sobre la audición.

Muchos estudios indican que los salicilatos pueden producir tinnitus, cuando están en concentraciones de 200 mcg por ml, aunque existen variaciones interindividuales y, a veces, puede ocurrir con dosis bajas. Los pacientes con disminución preexistente de la audición pueden no experimentar tinnitus, a pesar de altas concentraciones del agente (Malgor, 2002, pp.112-122).

Efectos en los riñones.

Aunque el abuso de combinaciones de AINE ha sido implicado en la nefropatía por analgésicos, el daño renal por aspirina sola es raro (Malgor, 2002, pp.112-122).

Efectos en el hígado.

La aspirina puede inducir elevaciones moderadas de transaminasas, generalmente, es reversible al retirar la droga (Malgor, 2002, pp.112-122).

Hipersensibilidad.

Las reacciones de hipersensibilidad de aspirina tienen reacción cruzada con otros analgésicos en general la sensibilidad, es más frecuente en sexo femenino, asma, rinitis, atopía o pólipos nasales, alergia a alimentos o colorantes como tartrazina (Malgor, 2002, pp.112-122).

Desensibilización.

La desensibilización se ha realizado con diferentes protocolos con aspirina oral, incrementando las dosis de aspirina (30 mg) hasta que se obtiene una respuesta alérgica, luego, la aspirina es readministrada y se van incrementando las dosis hasta que finalmente una dosis de 650-mg es tolerada. Después de la desensibilización, la interrupción de la administración continua hace que reaparezca la sensibilización. (Malgor, 2002, pp.112-122)

Embarazo y neonato.

Los salicilatos cruzan la placenta. Aunque algunos reportes incriminan a la aspirina en la formación de anomalías congénitas, no se ha encontrado alguna evidencia de teratogenicidad. El análisis de los datos del “*Slone Epidemiology Unit Birth Defects Study*” sugiere que el uso de aspirina durante los primeros meses del embarazo cuando el corazón fetal se está desarrollando no está asociado con un aumento de defectos cardíacos, aunque la capacidad de aspirina de producir desagregación plaquetaria puede ser un riesgo potencial de alterar las plaquetas y producir trastornos hemorrágicos en neonatos cuyas madres tomaron aspirina durante el embarazo y complicaciones hemorrágicas de la madre. Sin embargo, no hay efectos de significación clínica de hemorragias fetales o neonatales (Malgor, 2002, pp.112-122).

Estenosis rectal.

Se ha descrito un caso de estenosis rectal asociado al uso de supositorios que contenían aspirina, codeína y paracetamol (PuyMontbrun et al, 1990). Los supositorios fueron usados diariamente por 14 días, la estenosis fue acompañada de ulceración de la mucosa y sangrado. El intestino delgado y colon resultaron normales en los diferentes exámenes (Malgor, 2002, pp.112-122).

Trastornos del gusto.

La aspirina y otros AINE pueden producir aunque más raramente úlceras orales. La exacerbación de úlceras orales se ha comunicado en una paciente de sexo femenino, luego de la administración de estos agentes. La discontinuación del agente ha permitido la curación de las úlceras bucales (Kaziro, 1980). Todos los AINE pueden producir estomatitis, glositis o ulceración lingual. Puede ser debido a una reacción generalizada como el exantema o la hepatitis del síndrome de S. Johnson o eritema multiforme que afecta piel y mucosa. También puede ser debida a la agranulocitosis farmacoinducida. Pueden producir boca seca e inhibición de la secreción salival (Malgor, 2002, pp.112-122).

El mecanismo de daño en estas reacciones orales aisladas no está claro, aunque puede deberse a una inhibición de la síntesis de prostaglandinas, como en el caso de la producción de úlceras gástricas o duodenales. También se puede producir un daño importante si el paciente retiene el fármaco en la boca antes de tragarlo (ulceración), por el efecto químico directo (Malgor, 2002, pp.112-122).

Las úlceras orales pueden ser liquenoides, es raro que estas úlceras pongan en peligro la vida del pacientes, sin embargo, causan considerables molestias. Los AINE pueden producir sabor amargo, sabor ácido y halitosis en numerosos pacientes (Malgor, 2002, pp.112-122).

Rabdomiolisis.

Se ha comunicado rabdomiolisis después de una intoxicación con salicilatos, una mujer de 40 años tomó 40 g de aspirina intentando suicidarse. Tuvo alcalosis respiratoria con acidosis metabólica y se le hizo hemodiálisis para reducir los niveles de salicilatos, se chequearon los niveles fosfoquinasa por dolor muscular. Se diagnosticó rabdomiolisis (Malgor, 2002, pp.112-122).

Presión arterial.

Algunos ensayos clínicos han mostrado que los antiinflamatorios no esteroides pueden incrementar la presión arterial de personas normales y de pacientes con hipertensión leve tratada o no con fármacos. Se ha sugerido que podría deberse a inhibición de la síntesis de prostaglandinas renales, lo que determinaría una más intensa reabsorción tubular de sodio y agua. Recientemente, se publicó un metanálisis de varios ensayos clínicos (769 participantes) con AINE en los que se medía la presión arterial para valorar el efecto de estos agentes sobre la presión y los posibles factores de riesgo (Malgor, 2002, pp.112-122).

Los AINE incluidos en los ensayos clínicos fueron: indometacina, sulindaco, ibuprofeno, flurbiprofeno, naproxeno, piroxicam, diclofena y tiaprofénico. Comparados con placebos, los AINE producen un incremento medio de las cifras presión arterial diastólica y sistólica de 5 mm de Hg. El efecto es más evidente en hipertensos tratados con antihipertensivos que en los no tratados o en normotensos (Malgor, 2002, pp.112-122).

Los resultados aún no son concluyentes. Los AINE disminuirían el efecto antihipertensivo de todos los agentes utilizados en el tratamiento de la hipertensión arterial, aunque el efecto es más notable con los betas bloqueadores adrenérgicos y los vasodilatadores que con los diuréticos. Parecería que todos los AINE aumentarían la presión arterial en decúbito (Malgor, 2002, pp.112-122).

Los que producen este efecto con mayor intensidad son indometacina, ibuprofeno, y piroxicam, mientras que el AAS y el sulindaco serían los que menos efecto hipertensivo poseen. Estos resultados tampoco son definitivos, se necesitan más estudios. Se cree que, además del

efecto renal de los AINE, intervendrían otros factores (por ejemplo sobre la resistencia vascular), pero aun no fueron identificados (Malgor, 2002, pp.112-122).

Dermatológicas.

Eritema multiforme (Steven-Johnson), angioedemas, foto sensibilidad, urticaria. Más cuidado con los derivados de los oxicanes (Malgor, 2002, pp.112-122).

Sensibilidad cruzada.

Ha sido demostrada sensibilidad cruzada con aspirina y otros AINE. El ibuprofeno causó un rash urticarial, edema laríngeo en un paciente de sexo masculino, asmático y sensible a aspirina (Malgor, 2002, pp.112-122).

Contraindicaciones

La aspirina está contraindicada en pacientes con hipersensibilidad a los salicilatos. Algunas precauciones son: se debe usar con cuidado en pacientes con asma, pólipos nasales, carditis severa, hemofilia o telangectasias. También en pacientes con hipoprotrombinemia y deficiencia de vitamina K, en disfunción hepática o renal o en pacientes que reciben anticoagulantes (Malgor, 2002, pp.112-122).

También se debe tener precaución en el primer trimestre del embarazo. Puede ocurrir hemólisis en pacientes con deficiencia genética de G-6-fosfato deshidrogenasa. Ferraris *et al.* (1988) reportaron que la administración preoperatoria de aspirina puede incrementar la pérdida de sangre posquirúrgica, por lo que debe discontinuarse la aspirina 5-7 días antes de la cirugía. La aspirina en dosis altas puede agravar el espasmo coronario en angina de Prinzmetal (Malgor, 2002, pp.112-122).

Cáncer de colon

El uso regular de aspirina está asociado con un riesgo reducido de cáncer de colon. Thun *et al.* (1991) han evaluado 662.424 pacientes adultos y fueron seguidos por 6 años. En 4 personas que usaban aspirina, 16 o más veces por mes por un año o más, el riesgo relativo de contraer cáncer de colon disminuyó. Sin embargo, la dieta, obesidad, ejercicios, historia familiar o uso de paracetamol no cambiaron el riesgo de cáncer (Malgor, 2002, pp.112-122).

El uso de 2 aspirinas por día reduce el riesgo de desarrollar cáncer de colon (60 %) o pólipos colónicos en un 70 %. La aspirina también se asocia a una reducción del riesgo de contraer cáncer colorectal (Malgor, 2002, pp.112-122).

En otro estudio, Gann *et al.* (1993) no hallaron asociación entre la ingesta de aspirina y el cáncer colorectal. Usando datos de *Physicians Health Study*, donde la aspirina fue usada en dosis 325 mg por día, no hubo diferencias entre el riesgo de desarrollar cáncer de colon comparado con placebo en un seguimiento de 5 años. Es decir, que se necesitan mayores estudios para confirmar estos hallazgos (Malgor, 2002, pp.112-122).

Interacciones

Los AINE pueden desplazar del sitio de unión a proteínas a otras drogas. Clínicamente, es importante con anticoagulantes orales, hipoglucemiantes orales, metotrexato y antidepresivos tricíclicos. Se vio que los AINE pueden interactuar con agentes antihipertensivos e incrementar la presión arterial, sobre todo, en pacientes hipertensos (Malgor, 2002, pp.112-122).

Dosis

La dosis oral recomendada para dolor leve es de 325 a 650 mg c/4h y en artritis reumatoidea es de 2.6 a 5.2 g/día; en la fiebre reumática aguda es de 6 a 8 g/d y para ataques de isquemia transitoria es de 650 mg 2 veces al día 325 mg de aspirina por día puede disminuir el riesgo de infarto de miocardio en varones de 40 años. Los pacientes obesos no requieren ajustes de las dosis (Greenblatt *et al.*, 1986).

Las dosis pediátricas son de 65 mg/kg/d como analgésico. Como antipirético no se recomienda. Se usan dosis de 100 mg/kg/d en la fiebre reumática. Las dosis pediátricas antiagregantes plaquetarias son de 1 a 2 mg/kg /24 hr, aunque un niño con trombocitopenia idiopática de 5 años recibió 2,5 mg/kg/una sola vez al día (Malgor, 2002, pp.112-122).

Indicaciones generales

Los AINE son equipotentes, pero puede haber diferencias en la respuesta individual. Su tolerancia es individual, pero puede variar aún entre preparaciones del mismo fármaco. Si un AINE no es efectivo, se debe probar con otro hasta encontrar la respuesta deseada. Nunca se deben usar 2 o más AINE al mismo tiempo, ya que el potencial tóxico se multiplica. Prescribir los AINE mejor conocidos por el estomatólogo y que estén al alcance del paciente. Los pacientes alérgicos a un AINE pueden ser alérgicos a todos. Evitar el uso de AINE en mayores de 65 años, pacientes con cirrosis e insuficiencia renal o cardíaca. En ellos es preferible utilizar acetaminofén. Al seleccionar un AINE, se debe primero considerar su seguridad, eficacia, tolerancia, costo conveniencia por dosis, presentación, vías y horarios (Malgor, 2002, pp.112-122)

Por todo lo anterior, se concluye que el uso de los AINE en los estados inflamatorios bucofaciales constituye una necesidad por parte del estomatólogo, por lo que conocer su mecanismo de acción, reacciones adversas al medicamento y contraindicaciones resultan imprescindibles para el establecimiento de una terapéutica correcta, que los AINE resultan moduladores de la inflamación, pues alivian sus síntomas y contribuyen a la restitución del tejido lesionado, en nuestro caso, de aquellos dependientes del aparato masticatorio; además el estomatólogo debe identificarse con el uso de un grupo de AINE de reciente adquisición que irrumpen en el mercado, denominados Coxibs y que son inhibidores de COX-2 en los tejidos lesionados exclusivamente (Malgor, 2002, pp.112-122).

Antibióticos

Se define como antimicrobiano a toda molécula natural (producida por un organismo vivo, hongo o bacteria), sintética o semisintética, capaz de inducir la muerte o la detención del crecimiento de bacterias, virus u hongos. Actualmente, no se utilizan moléculas de origen natural, por lo cual no se establece más la diferenciación con quimioterápicos, término usado para referirse a las moléculas de origen sintético y sus derivados. Utilizaremos el término antibiótico para referirnos al subgrupo de antimicrobianos con actividad antibacteriana (Seija y Vignoli, 2008, p. 633).

Los antibióticos constituyen un grupo heterogéneo de sustancias con diferente comportamiento farmacocinético y farmacodinámico, ejercen una acción específica sobre alguna estructura o función del microorganismo, tienen elevada potencia biológica actuando a bajas concentraciones y la toxicidad es selectiva, con una mínima toxicidad para las células de nuestro organismo. (Seija y Vignoli, 2008, p. 631)

El propósito de la antibioticoterapia es controlar y disminuir el número de microorganismos viables, de modo que el sistema inmunológico sea capaz de eliminar la totalidad de los mismos. De acuerdo con la interacción germen-antibiótico, estos fármacos pueden dividirse en: a) bactericidas: su acción es letal, llevando a la lisis bacteriana; b) bacteriostáticos: a las concentraciones que alcanzan en el suero o tejidos impiden el desarrollo y multiplicación bacteriana pero sin llegar a destruir las células. De hecho, cuando se retira el antibiótico, el microorganismo se puede multiplicar de nuevo (Seija y Vignoli, 2008, p. 633).

Los antibióticos son sustancias producidas por varias especies de microorganismos (bacterias, hongos, actinomicas), que suprimen el crecimiento de otros microorganismos y

eventualmente pueden destruirlos. El uso común ha extendido el término de antibiótico a agentes antibacterianos sintéticos como sulfonamidas y quinolonas (Camacho, 2012, p. 7-10).

Tabla 2. Categorías de antimicrobianos

| Bactericidas. | Bacteriostáticos. |
|------------------------|--------------------------|
| β-lactámicos | Sulfamidas |
| Aminoglucósidos | Clindamicina |
| Glicopéptidos | Macrólidos |
| Quinolonas | Tetraciclinas |
| Fosfocina | Cloramfenicol |

Fuente: Camacho (2012, pp. 7-10).

Tabla 3. Clasificación según el mecanismo de acción

| | |
|---|--|
| Inhibición de la síntesis de la pared. | Penicilinas, Monobactámicos, Carbapénicos, Cefalosporinas, Vancomicina, Bacitracina, Fosfocina, Cicloserina Imidazoles |
| Daño de la permeabilidad de la membrana celular. | Polimixina Colistina |
| Agentes que afectan la función de las subunidades ribosomales 30S o 50S. | Cloramfenicol, Tetraciclina, Lincomicina, Clindamicina, Eritromicina |
| Agentes que se unen a la subunidad ribosomal 50S | Aminoglucósidos |
| Agentes que afectan la síntesis de ácidos nucleicos. | Inhibición de la RNA polimerasa dependiente de DNA: Rifampicina, Inhibición de la girasa de DNA: Quinolonas |
| Antimetabolitos | Sulfonamidas |

Fuente: Camacho (2012, pp. 7-10).

Clasificación según el espectro de acción

Según el espectro de acción, se divide, primeramente, en amplio y son aquellos antibióticos que son activos sobre un amplio número de especies y géneros diferentes. Así mismo, en reducido, que son los antibióticos solo activos sobre un grupo reducido de especies (Seija y Vignoli, 2008, p. 633).

Clasificación según farmacocinética y farmacodinamia

Por muchos años la susceptibilidad bacteriana se ha medido a través de pruebas in vitro, como la determinación de la concentración inhibitoria mínima (CIM). Este número luego era comparado con las concentraciones séricas o plasmáticas del antibiótico, alcanzadas con las dosis habituales del mismo. Esto no tiene en cuenta la farmacocinética o la farmacodinamia de cada antibiótico en particular. Cada clase de antibiótico es metabolizada en forma diferente por nuestro organismo. No es lo mismo un betalactámico, con escasa penetración celular, que un macrólido que se concentra a nivel intracelular. Esto es lo que llamamos farmacocinética: absorción, distribución, eliminación (Seija y Vignoli, 2008, p. 633).

Por otro lado, está la farmacodinamia que intenta comprender las relaciones entre las drogas y sus efectos, tanto deseables (muerte bacteriana en nuestro caso) como indeseables. Los antibióticos pueden clasificarse de acuerdo con la forma en que producen la muerte o inhibición bacteriana en antibióticos tiempos dependientes y concentración dependientes. En el caso de los tiempo dependientes (betalactámicos y macrólidos), el éxito de la terapéutica viene dado por mantener concentraciones por encima de la CIM por el mayor tiempo posible interdosis (T por encima de CIM). En el caso de los concentración dependientes el éxito terapéutico viene dado por lograr un buen pico sérico de concentración (Pico/CIM) o un buen área bajo la curva (AUC/CIM), dependiendo de cada droga (Seija y Vignoli, 2008, p. 633).

Efectos adversos

Efectos adversos de las Penicilinas.

Por lo general, la penicilina es empleada con gran frecuencia por su eficacia terapéutica y escasa toxicidad, por lo que, cuando a un paciente se le administra penicilina no son muchos los riesgos que corre, sin embargo, los efectos adversos más comunes pueden producir fiebre, diarrea, asma, anemia hemolítica, neutropenia y vasculitis (Marín, M, 2011, pp. 2,3).

Entre los peligros más graves están las reacciones anafilácticas que, en otras palabras, se trata de una fuerte y peligrosa reacción alérgica a este antibiótico, que puede llegar, incluso, a causar la muerte. Las reacciones anafilácticas son reacciones de hipersensibilidad inmediata que pueden ocurrir a la hora de haber suministrado la droga, siendo más probables en individuos con historia de hipersensibilidad a la penicilina y/o con antecedentes de sensibilidad a múltiples alérgenos (Marín, 2011, pp. 2,3).

De hecho, se ha reportado anafilaxia en más de un 0,05 % de los pacientes tratados con penicilina, más frecuentemente en aquellos tratados con penicilina G y han sido fatales hasta

un 10 % de los casos reportados. Sin embargo, las consecuencias de la reacción alérgica son mucho más tenues si la penicilina ha sido administrada por la vía oral en vez de ser administrada en forma parenteral (intravenosa, intramuscular), debido a que al no ser ácido resistente, por vía oral, es atacada por el jugo gástrico que la vuelve inactiva. Para citar un ejemplo, en Estados Unidos se registra 1 muerte por cada 50000 a 75000 inyecciones de penicilina lo que equivale a unas 400 a 600 muertes al año, mientras que solo se han reportado 6 muertes por penicilina oral (Marín, M, 2011, pp. 2,3).

Raramente, en pacientes que reciben dosis altas de penicilina G, en especial en presencia de insuficiencia renal, pueden ocurrir convulsiones o una encefalopatía urémica debido a la acumulación de la droga (Marín, M, 2011, pp. 2,3).

Efectos adversos de las Cefalosporinas.

Las reacciones de hipersensibilidad son el efecto más común reportado con el uso de cefalosporinas. Los estudios inmunológicos han demostrado sensibilidad cruzada con al menos 20 % de los pacientes alérgicos a la penicilina. Rash, urticaria, eosinofilia, y verdaderas reacciones anafilácticas se han presentado con su uso. Las cefalosporinas, principalmente las de primera generación, son nefrotóxicas, pero en mucho menor grado que aminoglucósidos o polimixina. (Camacho, 2012, pp. 45-46)

Se presentan diarreas, con el uso de cefalosporinas cuya depuración hepática es importante, principalmente reportadas con el uso de cefoperazone. Se presenta pseudocoliclitiasis sintomática en el 9 % de los casos. Se han reportado manifestaciones hemorrágicas secundarias a hipoprotrombinemia, trombocitopenia y disfunción plaquetaria con el uso de moxalactam. Estas manifestaciones son más frecuentes en ancianos, desnutridos y pacientes con insuficiencia renal (Camacho, 2012, pp. 45-46).

Reacciones tipo disulfiram se han reportado con la ingestión de alcohol y el uso simultáneo de Moxalactam, Cefoperazone, Cefomandol, Cefotetan. Se han presentado diarreas y convulsiones principalmente con Cephatotin y Cefazolin (Camacho, 2012, pp. 45-46).

Efectos adversos de las Sulfonamidas.

De acuerdo con la literatura, los efectos adversos a las Sulfonamidas son numerosos y variados y estos pueden alcanzar hasta un 5 % como promedio (Camacho, 2012, pp. 22-23).

Alteraciones urinarias.

Aunque el riesgo de cristaluria fue relativamente alto con las más antiguas y menos solubles Sulfonamidas, su incidencia es muy baja con los compuestos más solubles como Sulfisoxazole. Su incidencia aumenta en los pacientes deshidratados, por lo cual se indica un aporte de líquidos abundantes durante su uso, también puede indicarse alcalinizar ligeramente la orina, con lo cual aumenta significativamente la solubilidad de las Sulfas (Camacho, 2012, pp. 22-23).

Alteraciones de la hematopoyesis.

Se han descrito anemia hemolítica aguda, en ocasiones relacionadas con sensibilización y en otras con deficiencia en glucosa 6 fosfato deshidrogenasa. Se presenta agranulocitosis en el 0.1 % de los pacientes que han recibido Sulfadiazine, generalmente reversible en el curso de meses o semanas. También puede presentarse anemia aplásica, la supresión medular completa es excepcional (Camacho, 2012, pp. 22-23).

Reacciones de hipersensibilidad.

Pueden presentarse todo tipo de rash (morbiliforme, escarlatiniforme, urticariano, erisipeloide, penfigoide y petequial). Eritema nudoso, dermatitis exfoliativa, y fotosensibilidad. Pueden presentarse simultáneamente fiebre, malestar y prurito. La frecuencia de manifestaciones alérgicas oscila en un 2 %, pero es mucho mayor en pacientes con SIDA. Puede presentarse fiebre medicamentosa en el 3 % de los pacientes. (Camacho, 2012, pp. 7-10)

Otras reacciones tóxicas.

Ocurre necrosis hepática focal en el 0.1 % de los pacientes, anorexia, náuseas y vómitos en el 2 % (probablemente de origen focal). Las Sulfonamidas no deben administrarse a mujeres embarazadas, estas drogas atraviesan la placenta y se secretan con la leche materna. Las Sulfonamidas inhiben el metabolismo de sulfonilureas y hidantoinas, potenciando sus efectos (Camacho, 2012, pp. 7-10).

Efectos adversos de las Monobactámicos.

Existe la posibilidad de que surjan efectos tales como rash, vómitos, diarreas y en menos del 1 % reacciones cruzadas con la Penicilina, forma precipitados menos de 1 %. Las cadenas laterales del Aztreonam son idénticas a las cadenas laterales de la ceftazidima (Frotaz), en este caso particular la posibilidad de alergia cruzada es muy grande (Camacho, 2012, p. 62).

Efectos adversos de los Carbapenems.

Se han reportado efectos adversos de tipo local como tromboflebitis en menos 3 % de los casos, además, se pueden presentar respuestas sistémicas tales como náuseas, las cuales se dan en un 2 %, vómitos alrededor de un 1.6 %, hipotensión 0.9 %, se puede producir somnolencia cerca de un 0.2 %, se presentan diarreas 1.8 %, convulsiones 0.4 %, urticaria 0.2 % y se ha registrado casos de rash aproximadamente en un 0.9 % de los pacientes. La colitis pseudomembranosa y la hepatitis se presentan raramente. Se presenta sensibilidad cruzada con las Penicilinas en un 50 % de los pacientes. Se han reportado Necrólisis Tóxica Epidérmica. Se debe reducir la dosis en ancianos, epilépticos y AVE. Convulsiones cuando hay historia previa o dosis 1 g c/6h (Camacho, 2012, pp. 52,53).

Efectos adversos de los Aminoglicósidos.

Ototoxicidad.

Todos los aminoglucósidos son capaces de producir tanto disfunción vestibular, como auditiva, generalmente irreversible. Se ha demostrado que los aminoglucósidos interfieren con el transporte activo de sistemas esenciales para el mantenimiento del balance iónico de la endolinfa, provocando daño en la actividad eléctrica y la conducción nerviosa. Este efecto es más manifiesto en pacientes que reciben tratamiento con furosemida y ácido etacrínico (Camacho, 2012, pp. 52,53).

Aunque todos los aminoglucósidos son capaces de afectar tanto la función vestibular, como la coclear, existen ciertas selectividades. Estreptomina, y gentamicina, afectan preferencialmente el aparato vestibular, mientras que Kanamicina, Amikacina y Neomicina presentan mayor selectividad sobre las funciones auditivas. La Tobramicina, afecta ambas funciones por igual (Camacho, 2012, pp. 52,53).

El primer síntoma generalmente consiste en tinnitus para tonos altos. De continuar en uso, la droga se presenta hipoacusia pocos días después. Al comenzar la pérdida de la audición por los tonos altos, el individuo puede no percatarse de ella, ya que la conversación normal ocurre en tonos mucho más bajos que los inicialmente afectados. Esto obliga a la realización de audiometrías periódicas en pacientes bajo tratamiento con aminoglucósidos prolongado. Si la pérdida auditiva progresa, la conversación también se hace difícil (Camacho, 2012, pp. 52,53).

Los síntomas clínicos de toxicidad vestibular se puede resaltar la disfunción vestibular, generalmente es precedida de cefalea moderada 1 o 2 días antes. Después aparece el estado

agudo en el cual se producen náuseas, vómitos y pérdida del equilibrio se desarrollan y persisten por 1 a 2 semanas. El vértigo al incorporarse y la dificultad para pararse o sentarse sin ayuda visual son síntomas prominentes. La prueba de Romberg positiva y el nistagmo son signos comunes (Camacho, 2012, pp. 52,53).

El estadio agudo finaliza súbitamente y es seguido de manifestaciones de laberintitis crónica en el cual, el paciente se mantiene asintomático mientras permanece encamado, pero se presenta ataxia al tratar de incorporarse o caminar. Estos síntomas se mantienen aproximadamente por dos meses, dando lugar a un estado compensatorio en el cual los síntomas se presentan solamente al cerrar los ojos (Camacho, 2012, pp. 52,53).

Nefrotoxicidad.

Se presenta entre el 8 % y el 26 % de los pacientes que reciben tratamiento con aminoglucósidos y es, generalmente, reversible. Se presenta por acumulación y retención del fármaco en las células tubulares proximales, las cuales pueden ser regeneradas. Esto explica reversibilidad del proceso (Camacho, 2012, pp. 52,53).

Se ha demostrado de forma consistente que la administración de aminoglucósidos en un régimen de una sola dosis en 24 horas resulta igualmente efectiva y menos tóxica que un régimen de dosis múltiples. Otras drogas como Anfotericin B, Vancomicina, Cephalothin, Cisplatin y Ciclosporinas potencian la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos. Los diuréticos del asa también han sido implicados en el aumento de la toxicidad renal producida por los aminoglucósidos. El daño renal generalmente es reversible, pero el resultado final es disminución marcada en la excreción de la droga, con aumento de su concentración plasmática y mayor ototoxicidad (Camacho, 2012, pp. 52,53).

Otro autor propone que los aminoglucósidos pueden causar bloqueo neuromuscular y, en menor medida, exantemas cutáneos, fiebre por antibióticos, depresión medular, anemia hemolítica y antagonismo del factor V de la coagulación. La toxicidad renal ocurre en un 5 % a 25 % de los pacientes tratados con la pauta convencional. Todos los aminoglucósidos inducen nefrotoxicidad, el que más la produce es la neomicina y el que menos la estreptomina (Seija y Vignoli, 2008, pp. 642, 643).

En algunos estudios, la tobramicina y la netilmicina se comportan con menos nefrotoxicidad respecto a la gentamicina, nunca con una diferencia clínicamente significativa. La nefrotoxicidad se debe a la inhibición de las fosfolipasas de los lisosomas del túbulo proximal, lo que ocasiona una fosfolipidosis con posterior disfunción celular, necrosis y

pérdida de las enzimas epiteliales. La nefrotoxicidad aparece a los varios días de tratamiento y consiste en una disminución del filtrado glomerular, cursando como fallo renal no oligúrico leve a moderado y en ocasiones grave (Seija y Vignoli, 2008, pp. 642, 643).

Generalmente, es reversible, si bien, es la primera causa de morbilidad de los aminoglucósidos, con una prolongación de la estancia hospitalaria y un aumento del coste del tratamiento. Los factores que contribuyen a la nefrotoxicidad son la hipotensión, la duración prolongada del tratamiento, una enfermedad hepática asociada, concentraciones séricas elevadas y administración conjunta de fármacos nefrotóxicos, como glucopéptidos, diuréticos, amfotericina B y contrastes radiológicos. La ototoxicidad es irreversible y puede afectar al nervio vestibular con alteraciones del equilibrio, síndrome vertiginoso y nistagmo, o al nervio auditivo con hipoacusia (Seija y Vignoli, 2008, pp. 642, 643).

La clínica de la ototoxicidad depende del aminoglucósido empleado: la gentamicina tiende a causar daño vestibular, la amikacina lesión auditiva y la tobramicina afecta a ambas estructuras de forma similar. La ototoxicidad se debe a la lenta eliminación de los aminoglucósidos en el órgano de Corti coclear, puede ser unilateral o bilateral y puede suceder días o semanas después de finalizar el tratamiento. La incidencia de ototoxicidad varía en los diferentes estudios (oscila entre el 3 % y el 14 %) debido a la dificultad para medirla (Seija y Vignoli, 2008, pp. 642, 643).

El bloqueo neuromuscular cursa con parálisis flácida, debilidad de la musculatura respiratoria y midriasis. Es una complicación rara, pero supone un riesgo cuando la concentración sérica es muy elevada, como sucede tras la instilación peritoneal o tras la administración intravenosa rápida. (Seija y Vignoli, 2008, pp. 642, 643).

Efectos adversos de Quinolonas.

Los más frecuentes son los gastrointestinales, que incluyen náuseas, anorexia, vómitos y dolor abdominal. Se han reportado en segundo lugar alteraciones a nivel del sistema nervioso central como cefaleas, insomnio y alteraciones del humor. Artropatía y erosiones de los cartílagos en animales jóvenes han determinado su uso restringido en niños (Seija y Vignoli, 2008, pp. 646, 647).

Sin embargo, se han utilizado en niños con fibrosis quística donde raramente se han observado estos efectos, y cuando se han observado han sido reversibles. Otros efectos son mucho menos frecuentes. No ha sido establecido el uso seguro de las quinolonas durante el embarazo. No deben ser utilizadas durante la lactancia (Seija y Vignoli, 2008, pp. 646, 647).

Síndrome de Steven-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica

El síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica son reacciones idiosincráticas, infrecuente, que afecta pacientes de cualquier edad y raza, que consuman medicamentos. El síndrome de Stevens-Johnson tiene una incidencia anual de 1,2 a 6 casos por 1 millón. La mortalidad depende principalmente del área de superficie corporal comprometida y de la edad de los pacientes y se calcula que es de 5 % para el síndrome de Stevens-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica, de 0,4 a 1,2 casos por 1 millón. La segunda predomina en mujeres con una relación de 1,5:1. (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, p.68).

De acuerdo con Torres *et al.* (2013), el Síndrome de Steven Johnson es una enfermedad rara, incidencia global de dos casos por millón de habitantes, con un impacto social significativo debido una tasa de mortalidad de 20-25 %, incapacidad prolongada y rechazo por parte de los sobrevivientes al uso de medicamentos (p. 77).

Según Barrantes y Espinoza (2014), el síndrome Steven-Johnson (SSJ), es una enfermedad cutánea rara, pero potencialmente mortal, involucrando piel y mucosas como un trastorno de hipersensibilidad sistémica debido a una expresión multiforme severa (p. 305).

La NET es una enfermedad dermatológica rara, de aparición súbita, que se caracteriza por la aparición de ampollas y la descamación extensa de la piel. Esta enfermedad también se conoce como la enfermedad de Lyell (Leitón, y Navarro, 2013, pp. 7-9).

La incidencia de la NET suele ser mayor en la población de adultos mayores, lo cual puede ser debido a la relativa sobreexposición a medicamentos. En los pacientes con lupus eritematoso sistémico, pacientes infectados por el VIH/SIDA y receptores de trasplantes de médula ósea se presenta predisposición a la NET. La mortalidad reportada para NET es de aproximadamente un 30 %, pero puede alcanzar el 45 % cuando hay desprendimiento de la piel de más del 30 % del área de superficie corporal (Leitón, y Navarro, 2013, pp. 7-9).

La NET puede manifestarse desde pocas horas hasta varias semanas después de la exposición inicial, según la enfermedad subyacente del paciente, los medicamentos adicionales que utilice y el presunto fármaco responsable de la reacción. La muerte de toda la epidermis desemboca en el desprendimiento, el cual es similar al que se presenta en las quemaduras graves. Esta pérdida de la epidermis aumenta el riesgo de infecciones potencialmente mortales (Leitón, y Navarro, 2013, pp. 7-9).

La insuficiencia cutánea que resulta de este desprendimiento, da lugar a deshidratación y pérdida de electrolitos, con la posibilidad de causar choque. También puede presentarse hipotermia. La NET, generalmente, compromete los ojos y las mucosas como la boca, la nariz, los genitales y el ano (Leitón, y Navarro, 2013, pp. 7-9).

El SSJ es una enfermedad grave, a menudo, fatal que usualmente tiene un comienzo repentino, con fiebre de 39 a 40 °C, cefalea, malestar general, odinofagia y dolor oral. Muy pronto los síntomas constitucionales se agravan, evoluciona con pulso débil y acelerado, taquipnea, postración y artralgias. La estomatitis es un signo precoz y desarrolla pseudomembranas, pérdida de sangre, sialorrea y ulceraciones. Puede presentar conjuntivitis bilateral y úlceras corneales (Leitón, y Navarro, 2013, pp. 7-9).

Aparece una conjuntivitis catarral, purulenta e incluso pseudomembranosa. También epistaxis, rinitis y formación de costras en los orificios nasales. La cara, manos y pies están invadidos por una erupción hemorrágica, vesículoampollosa o petequial, con inflamación de algunos o todos los orificios: boca, nariz, conjuntivas, uretra, vagina y ano. Los pacientes pueden sufrir además artritis, convulsiones, coma, arritmias cardíacas y pericarditis. Son frecuentes la miositis, hepatopatía y sepsis generalizada (Leitón, y Navarro, 2013, pp. 7-9).

Factores de riesgo

Se consideran factores de riesgo para el desarrollo del síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica el presentar acetilación lenta, la inmunosupresión, los tumores cerebrales tratados con fenitoína y radioterapia simultáneamente, al igual que la enfermedad injerto contra huésped o la infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Los individuos con VIH tienen un riesgo de desarrollar estastoxicodermias 1.000 veces mayor en comparación con la población general (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, p.68).

De acuerdo con los autores Blanco et al. (2015)

Los factores de riesgo incluyen: Infección por VIH y predisposición genética (algunos tipos de HLA, polimorfismos del receptor de IL-4, y la baja actividad de la N-acetiltransferasa hepática (“acetiladores lentos”) porque necesitan más tiempo para metabolizar los fármacos que sufren acetilación). Otros factores asociados son: malignidad (no está claro el mecanismo o si es por mayor exposición a fármacos), infecciones virales coincidentes, y pacientes con Lupus eritematoso sistémico.

En adultos la causa más frecuente son los fármacos, mucho menos frecuentes son las originadas por infecciones; otras causas raras son: vacunas, enfermedades sistémicas, exposiciones químicas, medicinas de herbolario, y alimentos (p.4).

Por otro lado, se relaciona con factores precipitantes como infecciones, enfermedades del tejido conectivo, neoplasias malignas, radioterapia, vacunas y múltiples medicamentos. Alrededor de dos tercios de los casos de SSJ y NET son atribuidos a fármacos en diferentes publicaciones de Francia, Alemania y Estados Unidos (Morgado, Quintero, y Cruzata, 2017, p. 298).

Según estudios recientes, se han determinado en diferentes razas marcadores fuertemente relacionados con hipersensibilidad a fármacos para desarrollar SSJ y NET; así lo expresa la asociación de antígenos HLA-B*1502 y carbamacepina en población china; sin embargo, en un estudio entre japoneses y europeos, donde se trató de correlacionar este marcador y reacciones a carbamacepina, alopurinol, sulfas, lamotrigina, oxicanes, los resultados no fueron concluyentes para explicar la enfermedad y su predisposición genética en estas poblaciones, otra asociación encontrada fue con HLA-B* 5801 y alopurinol (Sotelo, 2012, p.268).

Etiología

Sobre la patogénesis del SSJ y NET, siguen existiendo muchas dudas y no es del todo entendida en el momento, evidencia reciente muestra que consiste en una entidad multifactorial, en adición a la predisposición genética se han implicado diversos mecanismos inmunes. La susceptibilidad genética ha mostrado tener un papel muy importante en la patogénesis, debido a casos familiares y reacciones poblacionales a medicamentos específicos (Torres y Olmos 2013, p. 77).

En la actualidad, se ha identificado el antígeno leucocitario humano (HLA)-B*1502 como altamente relacionado a SSJ inducido por carbamazepina en la población China, estos hallazgos no han podido ser identificados en la población blanca. Otro estudio encontró alta asociación de HLA-B*5801 con SSJ inducido por alopurinol en japoneses, igualmente estos hallazgos no han sido extrapolados a la población blanca. (Torres y Olmos 2013, p. 77)

Los descubrimientos histopatológicos principales en SSJ consisten en queratinocitos apoptóticos difusos, este proceso no ha sido claramente elucidado, pero se ha sugerido su origen por tres vías: interacción Fas/Fas ligando, los cuales se encuentran elevados en los

queratinocitos y estarían induciendo las caspasas, y por lo tanto la apoptosis celular; linfocitos T citotóxicos y linfocitos T natural Killer (NK) con la producción de perforinas y granulinas; por último, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el cual se encuentra elevado, induciendo la sobreproducción de complejos mayor histocompatibilidad (MHC) clase I, haciendo más susceptibles a los queratinocitos a los linfocitos T citotóxicos (Torres y Olmos 2013, p. 77).

Los autores Hernández, Restrepo y Mejía (2011) hacen mención de la patogenia del Síndrome de Steven-Johnson de acuerdo al siguiente texto.

En cuanto a la genética, se cree que puede existir alguna predisposición. Los casos familiares se han asociado con el halotipo HLA-B*1213 y en pacientes orientales se ha asociado la presencia del halotipo HLA-B*5801 con mayor riesgo de síndrome de Stevens-Johnson por el alopurinol. Por otro lado, Chung et al. Demostraron la asociación de HLA-B*1502 y el síndrome de Stevens-Johnson por la carbamazepina (p. 69).

Por otra parte, se han reconocido más de doscientos fármacos asociados con el síndrome de Stevens-Johnson. Los más frecuentes son: anticonvulsivos aromáticos (carbamacepina, fenitoína, fenobarbital y lamotrigina) que presentan reacciones cruzadas entre sí. Los diferentes grupos de antibióticos para los cuales no existe riesgo de reacciones cruzadas, excepto con diferentes tipos de beta-lactámicos. También las sulfas, con las cuales no existe riesgo de reacción cruzada con otros medicamentos derivados de ellas, como los hipoglucemiantes de tipo sulfonilurea, la furosemida y los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2). Adicionalmente, los antiinflamatorios no esteroideos de tipo oxicam, como el meloxicam y el piroxicam (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, p.69).

El peligro de padecer el síndrome de Stevens-Johnson es mayor durante la primera semana de tratamiento para la mayoría de medicamentos y, durante los dos primeros meses, para los anticonvulsivos. Ocurre con mayor frecuencia por medicamentos de vida media larga, la cual es de 95 horas para el fenobarbital, de 50 horas para el piroxicam y de 30 horas para la carbamazepina, entre otros (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, p.69).

En el estudio multinacional de farmacovigilancia de Mockenhaupt *et al.*, se demostró una fuerte asociación con el síndrome de Stevens-Johnson para nuevos medicamentos, como neviparina (RR>22) y lamotrigina (RR>14), y una menor asociación para sertralina (RR=11; 2,7-46), pantoprazol (RR=18; 3,9-85) y tramadol (RR=20) Se demostró, además, que no existía relación con los beta-bloqueadores, los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina

(IECA), los antagonistas del calcio, las tiacidas, la furosemida, el ibuprofeno, los hipoglucemiantes de tipo sulfonilureas y la insulina. Igualmente, se confirmó que el ácido valproico no es un medicamento de alto riesgo (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, p.69).

En adición, se observó que debido a variaciones geográficas en cuanto su uso, no se pudo aclarar la relación con el ácido acetilsalicílico, el acetaminofén, el tramadol, la nimesulida ni los esteroides. Respecto con los anticonvulsivos, más de 90 % de los casos se presenta durante los dos primeros meses de tratamiento y no hay relación estadísticamente significativa para el ácido valproico. Otras causas raramente reportadas de síndrome de Stevens-Johnson son las infecciones por Mycoplasma, los productos de medicina natural, la pseudoefedrina, las vacunas y algunos químicos (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, p.69).

Patogenia

Sotelo (2012) en su publicación denominada “Síndrome de Steven-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica de niños” menciona lo siguiente:

En la patogenia, se ha identificado un proceso inflamatorio agudo consecutivo a la acción de complejos inmunes mediados por hipersensibilidad, y resulta ser la forma clínica más notable, conociéndose como SSJ típico; este incluye lesiones en piel y membranas mucosas, pudiendo involucrar conjuntiva ocular, mucosa oral, nasal, vaginal, uretral y área perianal; en las manifestaciones más graves se afecta tracto respiratorio, con lesión del epitelio traqueobronquial y menos frecuentemente del epitelio intersticial; la variante conocida como NET, que es expresión más severa del mismo SSJ y constituye la forma más grave, con evolución a zonas de necrosis tanto en piel como en epitelio respiratorio, y se le asocia con mortalidad hasta de 30 % (p.267).

En la actualidad, se dan recomendaciones terapéuticas que varían de acuerdo con la gravedad, incluidos la administración de líquidos, similar al paciente con quemaduras, cuidados intensivos, nutrición enteral, corticoides, γ -globulinas y tratamiento tópico (Sotelo, 2012, p.267).

Se desconoce la secuencia de eventos que llevan a desarrollar el síndrome de Stevens-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica. Se han asociado con una alteración de la capacidad para degradar productos intermedios tóxicos de los medicamentos que inducen una apoptosis

masiva de queratinocitos en pacientes con un sistema regulador defectuoso de la apoptosis (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, pp.68-79).

Las apoptosis de los queratinocitos se produce mediante ligandos y receptores de muerte miembros de la familia del factor de necrosis tumoral (factor de necrosis tumoral, FAS (CD95) y el ligando de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral) o mediante de granzimas. Ambos sistemas tienen una vía común de señalización, que es la de las caspasas (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, pp.68-79).

Normalmente, los queratinocitos tienen una expresión débil del ligando FAS (Fas-L) y se localizan en el espacio intracelular previniendo la unión del ligando con el receptor. Bajo condiciones patológicas, el receptor se expresa en la superficie de los queratinocitos, favoreciendo la unión con el ligando y la activación de la apoptosis. Esta unión se puede bloquear selectivamente con anticuerpos monoclonales de tipo inmunoglobulina G (IgG) (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, pp.68-79).

Aparte de los queratinocitos, los leucocitos pueden jugar un papel importante en la patogenia. Luego de la exposición a los medicamentos, se cree que los leucocitos pueden expresar y producir mayores cantidades de Fas-L, perpetuando la apoptosis. Además, se activa una respuesta inmunitaria con expansión de clones de linfocitos T CD8+ citotóxicos y liberación de citocinas, principalmente, interferón gamma que favorece la expresión de Fas-L por los queratinocitos (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, pp.68-79).

Por otra parte, se expone que la patogenia de esta dolencia es inexplorada, aunque, en sentido general, se plantea una reacción de hipersensibilidad relacionada con drogas, infecciones y exposición a sustancias tóxicas. Los agentes tóxicos que han sido concluyentemente demostrados han sido el virus del herpes simplex y el mycoplasma pneumoniae. No obstante en el 20 % de los casos no se puede probar ninguna de sus causas. Otras causas que se relacionen con esta enfermedades son virus del herpes simplex, mycoplasma pneumoniae, mycobacterium tuberculosis, streptococos del grupo A, virus de la hepatitis B, virus Epstein Barr, francisella tularensis, yersinia, histoplasma, enterovirus y VIH. Medicamentos como penicilinas, sulfamidas, tetraciclinas, isoniazida, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, ácido acético salicílico, captopril, fenilbutasona (Fernández y Morales, 2011, parr.5).

La relación de ocurrencia entre varones y hembras es de dos a uno. La reacción farmacológica ocurre de una a tres semanas después de la exposición. La recuperación completa requiere de cuatro a seis semanas y la recuperación de las lesiones de piel cursa con híper o hipopigmentación pero sin dejar cicatrices (Fernández y Morales, 2011, parr.5).

Clasificación clínica

De acuerdo con la morfología de las lesiones y en el porcentaje de área corporal comprometida se clasifican en:

Tabla 4. Hallazgos Clínicos de SSJ, SSJ traslapado con NET y NET.

| Entidad Clínica | SSJ | SSJ traslapado con NET | NET |
|---------------------------------------|--|--|---|
| Lesiones Primarias | Lesiones rojo oscuro Lesiones planas en el tiro al blanco | Lesiones rojo oscuro Lesiones planas en el tiro al blanco | Placa eritematosa mal delineada Desprendimiento epidérmico Lesiones rojo oscuro Lesiones planas en el tiro al blanco |
| Distribución | Lesiones aisladas confluentes + en cara y en tronco | Lesiones aisladas confluentes ++ en cara y en tronco | Lesiones aisladas confluentes +++ en cara y en tronco |
| Afectación de la mucosa | Sí | Sí | Sí |
| Síntomas sistémicos | Frecuentemente | Siempre | Siempre |
| Porcentaje superficie corporal | -10 % | 10-30 % | 30 % |

Fuente: Sotelo, (2012).

Clínica

La fase prodrómica se presenta en dos de cada tres pacientes y puede durar hasta dos semanas. Se caracteriza por síntomas inespecíficos, como fiebre y malestar general y síntomas respiratorios o gastrointestinales. Posteriormente, se desarrolla una erupción morbiliforme de inicio súbito y simétrico que, clásicamente, se localiza en el tronco y luego se disemina al cuello, la cara y la parte proximal de las extremidades, generalmente, respetando las áreas distales (acral) y el cuero cabelludo (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, pp.68-79).

Se observan máculas de color púrpura de bordes mal definidos (spots) sobre piel eritematosa o lesiones en diana atípicas, dolorosas, consistentes en máculas de bordes mal definidos de formas irregulares con centro de color púrpura, ampolloso (Figura 2) o necrótico y eritema perilesional. Las lesiones deben diferenciarse de las dianas típicas del eritema multiforme, las cuales se caracterizan por presentar tres anillos concéntricos y pueden ser papulares (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, pp.68-79).

El cuadro clínico evoluciona rápidamente (en 24 horas en uno de cada siete pacientes, pero en la mayoría en un período de dos semanas) a ampollas flácidas y aparece el signo característico de Nikolsky, consistente en el desprendimiento de amplias zonas epidérmicas con el trauma mínimo que dejan erosiones exudativas dolorosas (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, pp.68-79).

Otro signo importante es el signo de Nikolski indirecto (Nikolsky II o de Asboe-Hansen), que consiste en que las ampollas se extienden lateralmente al ejercer presión leve con el pulgar a medida que más epidermis necrótica se desplaza lateralmente. Más de 90 % de los pacientes presenta lesiones en la mucosa bucal (con disminución de la ingestión de alimentos, desnutrición y deshidratación), la ocular (queratitis, fotofobia, erosiones corneales y sinequias) y la genital (vulvovaginitis, vaginitis, disuria y retención urinaria), con erosiones, ampollas y úlceras dolorosas (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, pp.68-79).

El compromiso de las mucosas puede ocurrir aun en ausencia de lesiones cutáneas serias y en 40 % de los casos se comprometen las tres mucosas. Se presentan signos y síntomas respiratorios, como disnea, taquipnea, epistaxis, hipoxemia con cambios radiológicos y en el sistema gastrointestinal, dolor abdominal y diarrea de alto débito, secundarios al compromiso de estos epitelios (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, pp.68-79).

Los pacientes se consideran críticamente enfermos y presentan múltiples complicaciones secundarias a la pérdida masiva de líquidos en forma transepidérmica (hasta

tres a cuatro litros diarios en adultos con compromiso de 50 % de la superficie corporal), con alteraciones electrolíticas, renales y metabólicas secundarias, así como infecciones bacterianas de la piel, con un alto riesgo de sepsis y falla orgánica multisistémica. El proceso de reepitelización se inicia en tres semanas y tarda hasta dos meses en áreas de presión o en pliegues macerados, así como en las mucosas (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, pp.68-79).

Se presentan secuelas hasta en 35 % de los pacientes con Necrólisis Epidérmica Tóxica y un poco menos en pacientes con el síndrome de Stevens-Johnson, tales como cambios pigmentarios, cicatrización aberrante, anoniquia, alopecia cicatrizal, lengua geográfica, estenosis vaginal, anal, uretral y esofágica, sinequias oculares, úlceras corneales y fotofobia, entre otras (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, pp.68-79).

Medicamentos más frecuentemente implicados en Síndrome de Steven-Johnson

El contacto con determinados medicamentos es la razón de la respuesta de hipersensibilidad de la gran suma de los casos de SSJ/NET. Entre los frecuentes se encuentran reportadas el alopurinol, seguido de trimetoprima sulfametoxazol y sulfonamidas en general; de los antibióticos están las aminopenicilinas, cefalosporinas, quinolonas (Sotelo, 2012, p.269).

Entre los anticonvulsivos y otros fármacos de uso en pacientes neurológicos que requieren administración por largos periodos, los más relacionados con reacciones adversas son: carbamacepina, fenhidantoínas, fenobarbital, ácido valproico y, más recientemente, lamotrigina, nevirapina y sertralina. De los AINE se encuentran los oxicanes, aspirina, ibuprofenos, naproxeno; y, más recientemente, ha aumentado el número de casos que recibían acetaminofén (Sotelo, 2012, p.269).

En infantes, entre el 77 % y el 99 % de los casos se ha encontrado afín con exposición a medicamentos. El tiempo en que se puede iniciar la reacción en niños es variable, sobre todo en aquellos pacientes con tratamiento anticonvulsivo. El cuadro clínico de SSJ/NTE se presenta en una tercera parte de los casos entre las semanas 1-8; por otro lado, es mucho más frecuente que el síndrome se desarrolle en sujetos que reciben anticomiciales y a los cuales se ha proporcionado, por alguna razón, AINE (Sotelo, 2012, p.269).

Diagnóstico

El diagnóstico se hace por las manifestaciones clínicas. En casos dudosos, se confirma con un estudio histopatológico, en el que se observa en forma temprana necrosis individual de los queratinocitos (células intensamente eosinófilas) en la epidermis y, en la dermis, escaso infiltrado mononuclear y, tardíamente, cambios bien establecidos con necrosis extensa

confluente de toda la epidermis. Además, se observan ampollas subepidérmicas y un infiltrado inflamatorio que, dependiendo de su extensión, se podría relacionar con la mortalidad (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, pp.68-79).

Si el infiltrado es leve, moderado o grave, se asocia con una mortalidad de 27 %, 53 % o 71 %, respectivamente. Los exámenes de laboratorio son inespecíficos. Algunos hallazgos son: aumento de la velocidad de sedimentación globular, aumento moderado de las enzimas hepáticas, elevación del nitrógeno ureico, microalbuminuria, disminución de las proteínas séricas totales, alteraciones en el equilibrio de líquidos y electrolitos, linfopenia a expensas de los linfocitos T CD4+, eosinofilia y neutropenia, lo cual se considera un factor de mal pronóstico (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, pp.68-79).

Entre los diagnósticos diferenciales deben considerarse otras enfermedades ampollosas, como el eritema multiforme ampolloso, la dermatosis lineal por IgA, el pénfigo paraneoplásico, el penfigoide ampolloso, el síndrome estafilocócico de piel escaldada, y otras, como la enfermedad aguda injerto contra huésped, la pustulosis aguda exantemática generalizada y la enfermedad de Kawasaki (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, pp.68-79).

Manifestaciones Clínicas

De acuerdo al autor Sotelo (2012), el síndrome de Steven-Johnson se puede clasificar en las siguientes fases, según la gravedad de sus expresiones clínicas.

Primera fase (fase aguda).

Fiebre, congestión ocular, prurito, malestar a la deglución, lesiones cutáneas tempranas en tórax. Eritema y erosión de mucosa bucal y genital. En párpados, conjuntivitis con secreción, pseudomembranas lo anterior en 90 % de los casos. En algunos casos manifestaciones respiratorias y gastrointestinales.

Segunda fase.

Largas áreas de desprendimiento epidérmico. En esta etapa, el signo de Nikolsky es positivo. La extensión de las lesiones es de factor pronóstico. Presencia de ampollas, zonas de erosión, necrosis.

Tercera fase.

Secuelas, signos de hiperpigmentación o hipopigmentación de la piel, atrofia de uñas, ojos secos, simbléfaron, entropión, lagofthalmos, queratoconjuntivitis, disminución de agudeza

visual, secuelas de lesiones en mucosas oral y esofágica – Insuficiencia exocrina pluriglandular y pancreática (p.267).

Pronóstico

La mortalidad es de 5% para el síndrome de Stevens-Johnson y la principal causa son las infecciones cutáneas secundarias por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, principalmente. El pronóstico es peor que en los pacientes quemados, debido al compromiso visceral. Existen varios puntajes para evaluar la mortalidad de los pacientes gravemente enfermos en las unidades de cuidados intensivos y de los pacientes quemados, pero no son reproducibles en casos de síndrome de Stevens-Johnson (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, pp.68-79).

El pronóstico también se relaciona con la velocidad con que el medicamento implicado se suspende. La suspensión rápida disminuye el riesgo de muerte en 30 % por día. El suspender los medicamentos de vida media corta el día en que aparecen las ampollas y las erosiones cutáneas, disminuye el riesgo de muerte a 5 %, en comparación con 26 % si no se suspenden ese día (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, pp.68-79).

Tratamiento

No existe suficiente información para ninguno de los tratamientos. Todos los autores están de acuerdo con que el pilar del tratamiento son las medidas de soporte seguidas de tratamientos coadyuvantes (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, pp.68-79).

Tabla 5. Tratamientos específicos y alternativos

| Fármaco/dosis | Ventajas | Desventajas |
|---|--|---|
| – Prednisona 200 mg/día Reducir gradualmente (4-6 semanas) | Disminuye proceso inflamatorio Reduce mortalidad casos graves | Prolonga tiempo de cicatrización, favorece infecciones, sangrado gastrointestinal |
| – Inmunoglobulina iv. 200-750 mg/kg/día/4 días | Disminuye reacción inmunológica Disminuye destrucción celular | No hay suficientes estudios clínicos |
| – Ciclofosfamida 300 mg/día | - | Experiencia anecdótica |

| | | |
|--|----------------------|-------------------------------|
| – N-acetilcisteína 100 mg/kg/día/48 h | Inhibe TNF | No hay experiencia suficiente |
| – Talidomida 400 mg/día | - | Experiencia anecdótica |
| – Factor estimulador de granulocitos | - | Experiencia anecdótica |
| – Anticuerpos monoclonales | - | Experiencia anecdótica |
| – Pentoxifilina | - | Experiencia anecdótica |
| – Ulinastatin | 2,500-5,000 U/kg/día | En dos pacientes |

Fuente: Sotelo, (2012).

Medidas generales

Son el aspecto más importante del tratamiento. En algunos estudios, se ha intentado demostrar que la mortalidad se puede controlar solo con estas medidas y llegar a ser nula. Estas consisten en:

Hospitalizar a los pacientes en unidades de cuidados especializados (cuidados intensivos o unidades de quemados) en forma oportuna, para garantizar un manejo interdisciplinario y así impactar la mortalidad y disminuir el riesgo de infecciones (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, pp.68-79).

Establecer un aislamiento por contacto, para evitar infecciones. Procurar un ambiente cálido en las habitaciones, para evitar la hipotermia. Idealmente, usar colchones fluidificados de baja presión y sábanas antiadherentes que eviten un mayor compromiso de la piel (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, pp.68-79).

Suspender los medicamentos sospechosos e innecesarios, especialmente los esteroides, si el paciente los venía utilizando. Valoración diaria por oftalmología para evitar el desarrollo de sinequias oculares y otras complicaciones oftalmológicas. Diariamente, se deben lubricar los ojos y liberar las adherencias. Al menos, tres veces a la semana, deben practicarse exámenes de laboratorio como hemograma, pruebas de función hepática y gases arteriales, y radiológicos, como radiografía de tórax (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, pp.68-79).

Algunos autores recomiendan controlar la flora rectal, faríngea y nasal dos veces por semana y otros aconsejan hacer cultivos seriados de piel, hemocultivos, urocultivos y cultivos

de cánulas venosas. Controlar los líquidos y electrolitos, estableciendo un acceso venoso – idealmente, periférico- y en un área de piel no comprometida, para garantizar una diuresis de 0,5 a 1 ml/kg diarios; si no hay superficie cutánea sana disponible, se debe insertar un catéter venoso central (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, pp.68-79).

Brindar analgesia y hacer terapia física precoz, para evitar contracturas. Proveer soporte nutricional, preferiblemente por vía entérica, ya que los pacientes presentan mayores necesidades metabólicas, pero son incapaces de comer debido al dolor de las lesiones en la mucosa oral. Hacer control estricto de la glucemia, aunque los pacientes no sean diabéticos, ya que la mayoría presenta hiperglucemia secundaria al estrés fisiológico que sufre. Además, se ha demostrado que la insulina tiene un efecto antiapoptótico sobre múltiples células, incluyendo los queratinocitos (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, pp.68-79).

En cuanto a los cuidados de la piel, se deben evitar los vendajes adhesivos, se deben usar vendajes con gasas con vaselina e impregnadas de antibióticos tópicos cada tres a ocho horas, evitando la aplicación de sulfadiazina de plata, ya que contiene sulfas y podría empeorar el cuadro, la clorhexidina al 0,1 % puede usarse para hacer constantemente enjuagues bucales y para la higiene del resto del cuerpo, en las áreas maceradas, se aconseja la aplicación tópica de nitrato de plata al 0,5 % (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, pp.68-79).

Existe controversia sobre el desbridamiento de la piel, muchos autores lo recomiendan debido a que el tejido necrótico es un caldo de cultivo para las infecciones y, también, para acelerar el proceso de reepitelización.

No se recomiendan los antibióticos profilácticos, porque aumentan la mortalidad y la resistencia bacteriana y se reservan para casos de sepsis. En muchos centros, se utilizan sustitutos temporales de la piel a base filamentos de nailon con colágeno porcino de tipo I, recubiertos de silicona porosa que tienen como ventajas su efecto analgésico, mejorar el proceso de cicatrización y evitar el desarrollo de infecciones y el uso de vendajes (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, pp.68-79).

Tratamiento adyuvante

Esteroides.

Su uso es controvertido y en pocos reportes se ha demostrado algún beneficio. No se recomiendan, ya que se asocian con aumento de las infecciones, enfermedad ácido-péptica, más días de hospitalización y mayor mortalidad. Varios autores han demostrado que el uso de esteroides puede ser efectivo durante la fase eritrodérmica inicial, usándolos por pocos días y a

dosis altas, 1,5 mg/kg diarios de dexametasona por vía intravenosa durante tres días, o 160 a 240 mg diarios de metilprednisolona, para disminuir el proceso inflamatorio (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, pp.68-79).

Inmunoglobulina intravenosa.

Su mecanismo de acción consiste en competir por los receptores de la vía del Fas, evitando la activación de la apoptosis. Su uso también es controvertido debido a que la del Fas no es la única vía de apoptosis activada en los pacientes con síndrome de Stevens-Johnson (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, pp.68-79).

Se evaluaron los efectos de la IgG intravenosa a dosis altas en 48 pacientes con Necrólisis Epidérmica Tóxica y encontraron que su administración temprana es segura, bien tolerada y efectiva para mejorar la supervivencia. Recomiendan usarla en una dosis total de 3 g/kg en tres días consecutivos (1 g/kg diario). En niños, no se encontró beneficio con la IgG intravenosa en casos de superposición de síndrome de Stevens Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica, secundaria a medicamentos de vida media larga, ya que se observaron recaídas luego de suspenderla; por lo tanto, su uso no está completamente aprobado en niños (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, pp.68-79).

En un estudio, se encontró que, en comparación con el tratamiento de soporte, tanto la IgG intravenosa como los esteroides no modifican la mortalidad (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, pp.68-79).

Ciclosporina.

Es un potente inmunosupresor con múltiples y potenciales beneficios en el tratamiento del síndrome de Stevens-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica, ya que bloquea la activación y la proliferación de las células T e inhibe las vías de la apoptosis. Existen pocos casos reportados de pacientes con síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica manejados con ciclosporina, con tasas de mortalidad de 0 %, pero con complicaciones sépticas (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, pp.68-79).

Plasmaféresis.

No hay estudios concluyentes, pero en manos expertas puede ser un método eficaz y seguro para remover anticuerpos y metabolitos tóxicos (Hernández, Restrepo y Mejía, 2011, pp.68-79).

CAPITULO III MARCO METODOLÓGICO

En el siguiente capítulo, se genera una descripción sobre la presente investigación, ofreciendo características tales como enfoque, fuentes de investigación, criterios de inclusión y exclusión, y categorías de análisis.

Enfoque metodológico

A lo largo de la historia de la ciencia, han surgido diversas corrientes de pensamiento, desde el siglo pasado tales corrientes se “polarizaron” en dos aproximaciones principales de la investigación: el enfoque cuantitativo y el enfoque cualitativo (Sampieri, Fernández, Baptista, 2014, p.4).

De acuerdo con el autor antes mencionado, el enfoque cualitativo también se guía por áreas o temas significativos de investigación. Sin embargo, en lugar de que la claridad sobre las preguntas de investigación e hipótesis preceda a la recolección y el análisis de los datos (como en la mayoría de los estudios cuantitativos), los estudios cualitativos pueden desarrollar preguntas e hipótesis antes, durante o después de la recolección y el análisis de los datos (p.9).

El enfoque de este trabajo de investigación es cualitativo, ya que este estudio se desarrolla como una revisión bibliográfica, para el cual se recolecto información por medio de la investigación de artículos científicos, tesis nacionales e internacionales, herramientas digitales y que tiene como objetivo determinar el mecanismo de acción mediante el cual los AINE y antibióticos puede generar efectos adversos graves como el síndrome de Steven-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica de manera internacional, en un periodo que comprende del año 2011 al 2016.

Diseño de Investigación

El término diseño adquiere otro significado, distinto al que posee dentro del enfoque cuantitativo, particularmente porque las investigaciones cualitativas están sujetas a las condiciones de cada contexto en particular. En el enfoque cualitativo, el diseño se refiere al abordaje general que habremos de utilizar en el proceso de investigación. Miller y Crabtree (1992) lo denominan aproximación, Álvarez-Gayou (2003) marco interpretativo y Denzin y Lincoln (2005) estrategia de indagación (Hernández et al, 2014, p.494).

En la fenomenología, se obtienen las perspectivas de los participantes. Sin embargo, en lugar de generar un modelo a partir de ellas, se explora, describe y comprende lo que los individuos tienen en común de acuerdo con sus experiencias con un determinado fenómeno (Hernández et al, 2014, p.493).

El presente estudio tiene un diseño fenomenológico, ya que se centraliza en la interpretación de los autores y los artículos consultados. No sigue reglas específicas, pero se concentra en la definición del mecanismo de acción mediante el cual se desarrollan patologías como Steven-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica debido al uso de antibióticos y AINE, se espera generar una reflexión por parte de los profesionales de farmacia al respecto, además de desarrollar las categorías y subtemas relacionados, adicionalmente se espera concebir un aporte al conocimiento en torno a esta temática.

Fuentes de Investigación

La información recopilada en el siguiente apartado fue tomada de artículos y revistas científicas, proporcionadas por la Biblioteca del Hospital México, la Biblioteca Nacional BINASS, la biblioteca digital del Colegio de Médicos y Cirujanos, además adquirida de herramientas digitales y tesis internacionales. Lo cual permitió determinar el contexto actual sobre el conocimiento en torno a reacciones adversas severas relacionadas con los antibióticos y los AINE, para un total de 15 objetos de estudio.

Criterios de inclusión y exclusión

Para la selección de artículos y publicaciones para el desarrollo de esta investigación se tomaron en cuenta aquellas que cumplieran con las siguientes características:

- Se incluyeron todos aquellos artículos científicos y divulgaciones que se encuentren dentro del periodo comprendido dentro de los años 2011 al 2016.

- Adicionalmente, se adjuntaron escritos en los cuales se desarrollara información sobre el síndrome de Steven-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica, su patogenia, etiología, factores de riesgo, características, diagnósticos diferenciales y demás conocimiento relevante sobre ambos padecimientos.

- Es esencial incluir artículos en los cuales se brinde información sobre los medicamentos en estudio, como lo son los AINE y los antibióticos, en los cuales se desplieguen sus características, clasificación, mecanismos de acción, grupos terapéuticos y demás asuntos en torno a esta materia.

- Otro criterio de inclusión es de acuerdo con el idioma en el cual se encuentren las publicaciones, se van a incluir aquellos que estén en el idiomas español e inglés.

En contraste, se debieron excluir aquellos artículos y publicaciones que se encuentre fuera del espacio del 2011 al 2016, los que se encuentren en otro idioma que no sean ni en inglés ni en español, o que traten sobre otros fármacos que no sean los AINE o antibióticos.

Categoría de análisis

Las categorías de análisis de esta investigación se describen a continuación.

Tabla 6. Categoría de Análisis

1. Comparar las diferencias y similitudes que existen entre el síndrome de Steven-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica, generados por el uso de los AINE y antibióticos.

| <u>Categoría</u> | <u>Conceptualización</u> |
|---|---|
| 1.1.Síndrome de Steven-Johnson | Es una enfermedad cutánea rara pero potencialmente mortal, involucrando piel y mucosas como un trastorno de hipersensibilidad sistémica debido a una expresión multiforme severa. |
| 1.2.Necrólisis Epidérmica Tóxica | NET es una enfermedad dermatológica rara, de aparición súbita, que se caracteriza por la aparición de ampollas y la descamación extensa de la piel. Esta enfermedad también se conoce como la enfermedad de Lyell. |
| 1.3.Etiología | La etiología estudia las causas de las patologías, en el campo de la medicina y la salud. Generalmente, cuando se utiliza este término se habla de las causas de las enfermedades físicas y mentales. |
| 1.4.Patogeia | Patogenia es una rama de la patología que se dedica a analizar el origen de un estado morbozo. Su finalidad es estudiar los acontecimientos que se desencadenan a partir de la acción de un factor etiológico y que llegan hasta la manifestación de la enfermedad. |

1.5. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas son los signos objetivos, clínicamente fiables, y observados en la exploración médica, es decir, en el examen físico del paciente, a diferencia de los síntomas, que son elementos subjetivos, señales percibidas únicamente por el paciente.

1.6. Diagnóstico

El diagnóstico se hace por las manifestaciones clínicas. En casos dudosos, se confirma con un estudio histopatológico. En este caso el diagnóstico clínico, se puede confirmar con biopsia cutánea. La biopsia puede presentar grados variables de necrosis en los queratinocitos, edema en la dermis y formación de ampollas. Debe realizarse hemograma, con o sin aparición de eosinofilia o anemia, en la bioquímica puede presentarse una hipoproteinemia, aumento de transaminasas e hipercolesterolemia.

1.7. Tratamiento

Es el conjunto de los medios de cualquier tipo, higiénicos, farmacológicos, quirúrgicos o bien físicos, los cuales tendrán como finalidad primaria la curación o el alivio de enfermedades o algunos síntomas de estas una vez que ya se ha llegado al diagnóstico de estas.

1.8. Pronóstico

Predicción acerca de la evolución de un enfermo y del resultado final de la enfermedad. Solo puede hacerse fiablemente mediante un estudio estadístico serio que asocie el pronóstico con ciertos síntomas o signos clínicos, aunque la experiencia clínica puede permitir realizar pronósticos bastante aproximados.

2. Describir los factores de riesgo desencadenantes de patologías como el síndrome de Steven-Johnson y Necrólisis Epidérmica tóxica.

| <u>Categoría</u> | <u>Conceptualización</u> |
|-------------------------------|---|
| 2.1.Factores de riesgo | Los factores de riesgo son circunstancias o situaciones que condicionan la probabilidad de presentar una patología. Estos factores se pueden observar en la población sana y aumentan el riesgo sufrir una enfermedad la identificación de los mismos es imprescindible para la prevención primaria de salud. |

3. Determinar el mecanismo de acción de los AINE y antibióticos que generan toxicodermias como el síndrome de Steven-Johnson y Necrólisis Epidérmica Toxica.

| <u>Categoría</u> | <u>Conceptualización</u> |
|--|--|
| 3.1.Antiinflamatorios No Esteroideos (AINE) | Se considera a los antiinflamatorios no esteroideos, como un grupo de sustancias químicas, de las que la más conocida es el ácido acetilsalicílico, que se caracteriza por su efecto antiinflamatorio. |
| 3.2.Antibióticos | Se define como antimicrobiano a toda molécula natural (producida por un organismo vivo, hongo o bacteria), sintética o semi sintética, capaz de inducir la muerte o la detención del crecimiento de bacterias, virus u hongos. |

Proceso para recolección y análisis de datos

Durante el proceso de recolección y análisis de datos utilizados en esta investigación se siguieron las siguientes fases:

Fase 1

Búsqueda y recolección de información, la cual fue tomada de artículos y revistas científicas, proporcionadas por la Biblioteca del Hospital México, la Biblioteca Nacional BINASS, la biblioteca digital del Colegio de Médicos y Cirujanos, además adquirida de herramientas digitales y tesis internacionales.

Fase 2

Selección de los datos e información, teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión previamente determinados, los cuales debían de relacionarse con los fármacos y patologías en estudio, además de haber sido publicados en un periodo de tiempo comprendido entre el 2011 y el 2016 y que, además, hubiesen sido escritos en los idiomas inglés o español.

Fase 3

Organización y formación de grupos con la información previamente seleccionada. Se conformó la información en grupos de acuerdo al tema tratado, es decir, las relacionadas a AINE y antibióticos por un lado, y las concernientes a Steven-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica por otro, logrando la clasificación adecuada de los contenidos.

Fase 4

Fase de análisis de resultados, en esta fase se tomaron todos los datos e información obtenidos en las fases anteriores y se desarrolló un análisis profundo y minucioso de esta. Teniendo en cuenta los objetivos perseguidos por la presente en investigación lo cuales pretenden aclarar el mecanismo de acción mediante el cual los antibióticos y AINE, desarrollan enfermedades como el síndrome de Steven-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica, adicionalmente, los factores de riesgo relacionados y generar una comparación entre ambas patogenias.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

Variable 1.1. Síndrome de Steven-Johnson

Botle, (2011), autora del artículo “Reacciones medicamentosas severas en piel”, realiza una revisión bibliográfica, en la cual recopila información sobre todas las reacciones adversas dermatológicas graves. En esta publicación, se considera al SSJ como una enfermedad mucocutánea grave, poco frecuente que en más de la mitad de los casos es producida por fármacos, otras causas son las infecciones por *Mycoplasma pneumoniae*, virus e inmunizaciones. Generalmente, puede afectar a adultos jóvenes y el periodo de latencia es de una a tres semanas. En la que aparecen múltiples máculas rojo-violáceas en tronco y extremidades, tipo diana con una zona central más oscura, en la que eventualmente se puede formar una ampolla o costra, traduciendo el daño epidérmico. A diferencia del NET, en el SSJ la superficie de piel afectada, es por una definición de consenso, menor al 10 % y no ocurre el desprendimiento extenso de láminas de epidermis necrótica. Sin embargo existe un síndrome de sobreposición de ambas entidades que compromete entre el 10 al 30 % de la superficie corporal.

Esta información es relevante para la investigación en desarrollo, ya que es necesario el conocimiento amplio y conciso sobre el concepto de esta patología, además, se requiere para desarrollar la comparación con la Necrólisis Epidérmica Tóxica. Adicionalmente, se hace mención a una diferencia muy importante la cual está dirigida al porcentaje de piel comprometida, esto genera una herramienta sencilla para poder determinar de cual de ambas patologías se trata.

Por otra parte, el autor Nuñez, G, (2017), en su tesis “Síndrome de Stevens Johnson por consumo de AINE”, realizada en la Universidad Técnica de Ambato, menciona que el síndrome de Stevens Johnson consiste en una enfermedad ampollosa, por desprendimiento epidérmico y erosión, con compromiso de piel y mucosas obedeciendo a múltiples causas.

Esta publicación aporta a esta investigación el conocimiento sobre características visibles en el paciente con el Síndrome de Steven Johnson, concibiendo la posibilidad de un diagnóstico temprano y oportuno, lo que puede repercutir en la disminución de efectos graves e inclusive la muerte del portador.

Este autor adjunta fotografías sobre el Síndrome de Steven Johnson a causa de Piroxicam.

Figura. 1. Síndrome de Steven Johnson por Piroxicam



Fuente: Bolte, C. (2011).

Variable 1.2 Necrólisis Epidérmica Tóxica

Bolte (2011), autora del artículo “Reacciones medicamentosas severas en piel”, realiza una revisión bibliográfica, en la cual recopila información sobre todas las reacciones adversas dermatológicas graves. Hace mención de que la Necrólisis Epidérmica Tóxica consiste en una erupción de máculas eritematosas, de bordes poco definidos y con centro violáceo (tipo target o dianas atípicas), las que en un plazo de horas o pocos días coalescente, formando extensas áreas de piel muy dolorosa, de aspecto grisáceo secundario a la necrosis epidérmica y que terminan por desprenderse en láminas, dejando la piel desnuda. El compromiso cutáneo es mayor del 30 % de la superficie corporal y suelen estar afectadas las mucosas (conjuntivas, boca, tráquea, bronquios, tracto genitourinario y gastrointestinal).

Esta publicación permite generar una definición sobre la Necrólisis Epidérmica Tóxica, además de brindar una descripción precisa sobre las lesiones que se presentan en esta enfermedad, las cuales son maculo eritematosas, de bordes definidos y con centro violáceo, coincidiendo además en que en la Necrólisis Epidérmica Tóxica, se compromete un 30 % del tejido corporal, tanto piel como mucosas.

Por otra parte el autor Nuñez, G, (2017), en su tesis “Síndrome de Stevens Johnson por consumo de AINE”, realizada en la Universidad Técnica de Ambato, define que la Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) es una reacción adversa aunque poco frecuente mediada por células, con extensa necrosis y desprendimiento de la epidermis y complicaciones mucocutáneas en 90 % de casos. El SSJ y la NET solo se diferencian a lo largo de un espectro de gravedad en base al porcentaje de superficie corporal involucrada (<10 % en el SSJ, 10 % a 30 % en la superposición SSJ/NET, 30 % en la NET).

Lo anterior es de relevancia para esta investigación, ya que arroja aspectos diferenciales entre la Necrólisis Epidérmica Tóxica y el síndrome de Steven Johnson, características como el porcentaje de compromiso cutáneo involucrado en la NET, coloración y desprendimiento de la epidermis, además delimita las zonas y mucosas que pueden ser afectadas. Cabe recalcar que se observa además una serie de diferencias en el tipo de lesión que presenta el paciente.

Figura. 2. Síndrome de Steven Johnson por Sulfonamidas



Fuente: Bolte, C. (2011).

Al sintetizar ambos estudios se puede decir que el SSJ y la NET forman parte de una misma enfermedad, con expresividad clínica y manifestaciones iniciales inespecíficas. La principal característica de diferenciación es la extensión y gravedad de las lesiones cutáneas, ya que en la mayoría de sus rasgos coinciden.

Adicionalmente, se considera un traslape de la enfermedad cuando la piel desnuda y necrótica no cubre más del 30 % de superficie corporal, distinguiéndose entonces del SSJ, el llamado SSJ traslapado con NET; en cambio, para considerar NET, la extensión de la piel afectada debe ser siempre mayor del 30 %, en ocasiones hasta del 90 %. Siendo las reacciones adversas a medicamentos la principal causantes de SSJ/NET, la prevalencia es mayor en niños que en adultos, pero cada vez más frecuentemente se registran casos en este tipo de pacientes. Se puede agregar que la mayoría de casos están relacionados con medicamentos como antibióticos, AINE y otros.

Para el desarrollo de una comparación entre ambas patologías se despliegan una serie de características e información al respecto.

Variable 1.3. Etiología

Olmos y Torres (2013), en su investigación “Reacciones medicamentosas severas: Síndrome Stevens Johnson y síndrome DRESS”, concluyen que la etiología del SSJ/NET consiste en una entidad multifactorial, en adición a la predisposición genética se han implicado diversos mecanismos inmunes. La susceptibilidad genética ha mostrado tener un papel muy importante en la patogénesis, debido a casos familiares y reacciones poblacionales a medicamentos específicos. En el momento, se ha identificado el antígeno leucocitario humano (HLA)-B*1502 como altamente asociado a SSJ inducido por carbamazepina en la población China, estos hallazgos no han podido ser identificados en la población blanca. Otro estudio encontró alta asociación de HLA-B*5801 con SSJ y NET inducido por alopurinol en japoneses, igualmente estos hallazgos no han sido extrapolados a la población blanca.

Los descubrimientos histopatológicos principales en SSJ/ NET consisten en queratinocitos apoptóticos difusos, este proceso no ha sido claramente elucidado, pero se ha sugerido su origen por tres vías: interacción Fas/Fas ligando, los cuales se encuentran elevados en los queratinocitos y estarían induciendo las caspasas y, por lo tanto, la apoptosis celular, linfocitos T citotóxicos y linfocitos T natural Killer (NK) con la producción de perforinas y granulicina; por último, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), el cual se encuentra elevado, induciendo la sobreproducción de complejos mayor histocompatibilidad (MHC) clase I, haciendo más susceptibles a los queratinocitos a los linfocitos T citotóxicos.

Este autor realiza un gran aporte a la actual investigación, a pesar de que la causa etiológica no se encuentra en su totalidad despejada, se puede asegurar que se trata de una respuesta inmunológica, en la cual se vuelven más vulnerables los queratinocitos a los linfocitos T citotóxicos, generando queratinocitos apoptóticos difusos. Además de encontrarse estrechamente ligada a un patrón genético, según estudios realizados en poblaciones asiáticas, y aun no comprobados en otras étnias.

Los autores Hernández, Restrepo y Mejía (2011), en su publicación denominada “Síndrome de Steven Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica” llegan a la conclusión de que el SSJ y la NET, están asociados a más de doscientos fármacos. Los más frecuentes son: anticonvulsivos aromáticos, los diferentes grupos de antibióticos para los cuales no existe riesgo de reacciones cruzadas, excepto con diferentes tipos de beta-lactámicos. También las sulfas, con las cuales no existe riesgo de reacción cruzada con otros medicamentos derivados de ellas, como los hipoglucemiantes de tipo sulfonilurea, la furosemida y los inhibidores de la

ciclooxigenasa 2 (COX-2). Adicionalmente los antiinflamatorios no esteroideos de tipo oxicam, como el meloxicam y el piroxicam.

El aporte de este estudio para la presente tesis, es debido a la relación que se hace del SSJ y la NET, con el consumo de medicamentos tales como los antibióticos específicamente betalacámicos y sulfas, además de AINE como los inhibidores de la ciclooxigenasa 2 (COX-2), y de tipo oxicam como el meloxicam y piroxicam.

Por otra parte, el autor Nuñez (2017), en su tesis “Síndrome de Stevens Johnson por consumo de AINE”, realizada en la Universidad Técnica de Ambato, afirmó que las tres mayores causas de SSJ/NET obedecen a reacciones a fármacos, infecciones bacterianas, virales, parasitarias, micóticas y, en tercer lugar y con menor frecuencia, al cáncer. Se han identificado más de 220 medicamentos asociados con el síndrome de Stevens Johnson y con la Necrólisis Epidérmica Tóxica, los cuales se pueden clasificar según su incidencia.

En esta publicación, se coloca como causa principal de SSJ/NET, los medicamentos, además de otros factores como infecciones, virus e, inclusive, el cáncer. Al confirmar que la primera causa etiológica de estas patologías son los fármacos, se vuelve más relevante esta investigación y su aporte a la comunidad farmacéutica.

En búsqueda de generar una comparación entre ambas enfermedades se debe recalcar que ambas poseen la misma etiología, sin embargo, la Necrólisis Epidérmica Tóxica tiene un desarrollo más agresivo que el síndrome de Steven Johnson, a pesar de seguir el mismo curso.

Variables 1.4. Patogenia

Olmos y Torres (2013), en su texto “Reacciones medicamentosas severas: Síndrome Stevens Johnson y síndrome DRESS”, concluyen que la patogénesis del SSJ y NET, siguen existiendo muchas dudas y no es del todo entendida en el momento, evidencia reciente muestra que consiste en una entidad multifactorial, en adición a la predisposición genética se han implicado diversos mecanismos inmunes. La susceptibilidad genética ha mostrado tener un papel muy importante en la patogénesis, debido a casos familiares y reacciones poblacionales a medicamentos específicos.

Esta publicación permite entender que, a pesar de que siguen existiendo muchas incertidumbres en torno a la patogenia de SSJ y NET, sí existe la certeza de que existe una tendencia genética que lo vincula a rasgos específicos de cada individuo, ligada a una serie de factores.

Los autores Hernández, Restrepo y Mejía (2011), en su publicación denominada “Síndrome de Steven Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica”, afirman que se desconoce la secuencia de eventos que llevan a desarrollar el síndrome de Stevens-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica. Sin embargo, se han asociado con una alteración de la capacidad para degradar productos intermedios tóxicos de los medicamentos, que inducen una apoptosis masiva de queratinocitos en pacientes con un sistema regulador defectuoso de la apoptosis. La apoptosis de los queratinocitos se produce mediante ligandos y receptores de muerte miembros de la familia del factor de necrosis tumoral (factor de necrosis tumoral, FAS (CD95) y el ligando de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral), o mediante de granzimas. Ambos sistemas tienen una vía común de señalización, que es la de las caspasas.

Los queratinocitos tienen una expresión débil del ligando FAS (Fas-L) y lo localizan en el espacio intracelular previniendo la unión del ligando con el receptor. Bajo condiciones patológicas, el receptor se expresa en la superficie de los queratinocitos, favoreciendo la unión con el ligando y la activación de la apoptosis. Aparte de los queratinocitos, los leucocitos pueden jugar un papel importante en la patogenia. Luego de la exposición a los medicamentos, se cree que los leucocitos pueden expresar y producir mayores cantidades de Fas-L, perpetuando la apoptosis. Además, se activa una respuesta inmunitaria con expansión de clones de linfocitos T CD8+ citotóxicos y liberación de citocinas, principalmente, interferón gamma que favorece la expresión de Fas-L por los queratinocitos.

Como aporte importante, este estudio permite conocer que la secuencia de estas patologías es desconocida hasta cierto punto, sin embargo, se afirma que existe un daño en los queratinocitos, debido a una respuesta apoptótica que genera una deficiencia para la degradación de determinados medicamentos, además de demostrar el vínculo que existe con ligandos y Factor de Necrosis Tumoral, los cuales usan el mismo sistema de señalización. Esta información es esencial, para establecer la patogénesis. Además de existir una relación con los leucocitos que pueden producir mayor número de Fas-L, perpetuando la apoptosis. Al igual que la etiología la patogénesis de ambas patologías es igual, por lo que no se puede generar una comparación.

Los mecanismos que conducen a la muerte de las células epidérmicas en áreas extensas son poco conocidos. Se han implicado factores genéticos y metabólicos, pero la mayoría de los estudios se centran en los aspectos inmunológicos. En la epidermis enferma, se encuentran macrófagos y linfocitos T, CD8, con marcadores propios de células citotóxicas. En pacientes

con varios tipos de erupciones cutáneas, se han aislado clones de células CD8 que reaccionan frente a los fármacos desencadenantes.

Una de las teorías acerca de la patogenia es la de la apoptosis. El fármaco produce la liberación de citosinas por los linfocitos citotóxicos CD8 y genera una regulación positiva del ligando de FAS (FAS-L) que, al unirse con su receptor, activa la vía de muerte celular programada. Uno de cada 5 pacientes sufre un episodio recurrente y un tercio de estos tienen múltiples recurrencias, la mayoría entre los 2 meses y los 7 años o más después del primer episodio.

Medicamentos más frecuentemente implicados en el síndrome de Steven-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica.

Según Sotelo (2012), en su publicación denominada “Síndrome de Steven-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica de niños”, el contacto con determinados medicamentos es la razón de la respuesta de hipersensibilidad de la gran suma de los casos de SSJ/NET. Entre los frecuentes se encuentran reportadas el alopurinol, seguido de trimetoprima sulfametoxazol y sulfonamidas en general. De los antibióticos, están las aminopenicilinas, cefalosporinas, quinolonas. De los AINE, se encuentran los oxicanes, aspirina, ibuprofenos, naproxeno y, más recientemente, ha aumentado el número de casos que recibían acetaminofén (Sotelo, 2012, p.269).

Esta publicación le permite a esta investigación determinar el impacto que tienen los AINE y determinados antibióticos para el desarrollo de patologías como el síndrome de Steven Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica, ya que producen efectos sobre el sistema inmunológico, generando respuestas de hipersensibilidad. Dentro de los fármacos relacionados se encuentran: Sulfonamidas (Trimetoprima-sulfametoxazol, sulfadiazina, sulfazalazina, sulfadoxina), AINE: Oxícam, meloxicam, piroxicam, tenoxicam, diclofenaco, indometacina, lonazolac, etodolaco, aceclofenaco, ketorolaco Macrólidos: azitromicina, claritromicina, eritromicina, pristinamicina, roxitromicina, espiramicina. Quinolonas: ciprofloxacina, grepafloxacina, levofloxacina, normofloxacina, ofloxacina. Cefalosporinas: cefalexina, cefapirina, cefatrizina, cefixima, cefonicide, cefotiam, ceftriaxona, cefuroxime. Aminopenicilinas: amoxicilina, ampicilina Clorizanona Imidazólicos antifúngicos.

Por otra parte, el autor Nuñez (2017), en su tesis “Síndrome de Stevens Johnson por consumo de AINE”, menciona que cualquier droga puede inducir una RAM severa. En un estudio chileno, los principales fármacos implicados en reacciones medicamentosas en piel

fueron los analgésicos, anti-inflamatorios no esteroideos (AINE), los que actúan en el sistema nervioso central y los antibióticos

Tabla 7. Medicamentos y frecuencia en el desarrollo de SSJ y NET

| Medicamentos | Porcentaje % |
|--|---------------------|
| Anticonvulsivantes | 35,10 % |
| Antibióticos: sulfas, beta-lactámicos, quinolonas | 33,30 % |
| Antiinflamatorios no esteroideos | 24,6 % |

Fuente: Nuñez (2017).

La información aportada en la tesis antes citada es relevante para este estudio, ya que permite determinar cuáles fármacos se encuentran relacionados con la aparición de NET y SSJ. Como se observa en la tabla anterior, dentro de los medicamentos y sus porcentajes involucrados en el desarrollo de SSJ y NET, tenemos que los AINE están ocupando el tercer lugar como agente causal con un 24.6 % del total de casos siendo los más comúnmente asociados están los derivados oxicams (piroxicam, isoxicam), ácidos carboxílicos (como el ácido acetilsalicílico, el acetilsalicílico de lisina), ácidos propiónicos (ibuprofeno, ketoprofeno, el naproxeno), ácidos acéticos (diclofenaco y aceclofenaco), y diarheterocíclicos (celecoxib, valdecoxib, etoricoxib). Sin dejar de lado los antibióticos que ocupan el segundo lugar, con un 33,30 %, dentro de lo que se encuentran los beta-lactámicos y las sulfonamidas

Variable 1.5. Manifestaciones clínicas

De acuerdo con Vásquez, (2015), en su tesis denominada “Farmacodermias en pacientes Hospitalizados”, realizada en la Universidad de San Carlos de Guatemala, es difícil establecer las diferencias concretas entre SSJ y NET. Actualmente, se sabe que ambas enfermedades forman parte del mismo espectro de enfermedad y se toma como referencia la extensión del despegamiento epidérmico como criterio fundamental para distinguir entre estas dos afecciones, cuando la superficie corporal afecta es menor del 10 % se denomina SSJ, superposición de SSJ/NET del 10 % al 30 % y NET cuando es mayor del 30 %.

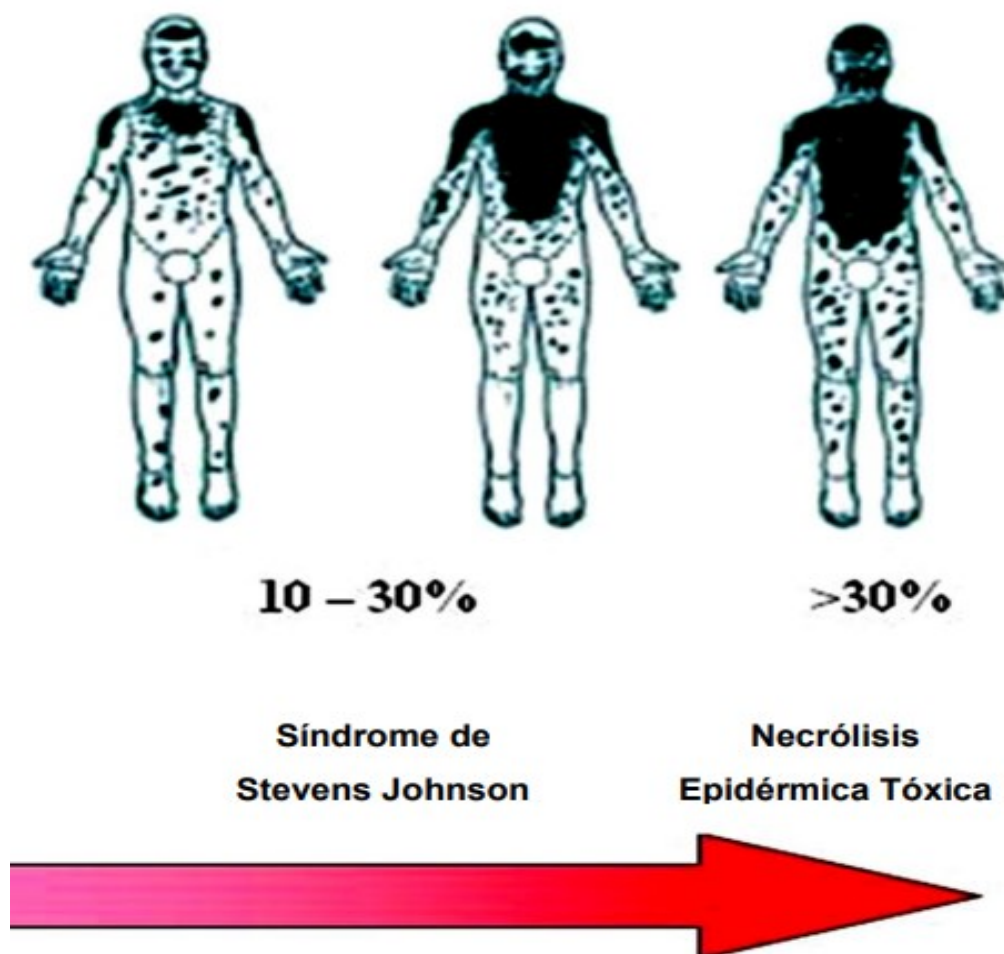


Figura. 3. Dermatitis según compromiso corporal

Fuente: Vásquez (2015).

El autor Nuñez (2017), en su tesis “Síndrome de Stevens Johnson por consumo de AINE”, realizada en la Universidad Técnica de Ambato, expresa que el SSJ/NET es un proceso inflamatorio agudo, acompañado de fiebre, malestar general con lesiones dérmicas caracterizado por maculopápulas rojizas, puede involucrar mucosa oral y evolucionar con lesiones periorificiales que sangran. También, hay lesiones coalescentes con eritema generalizado, flictenas y bulas con techo necrótico, zonas de denudación epidérmicas, alternando con áreas de eritema. Las lesiones mucosas son una característica más intensa y frecuente que las lesiones cutáneas. Afectándose generalmente dos o más mucosas: oral, genital y ocular.

Adicionalmente, el autor cita que los síntomas sistémicos, incluyen malestar general (80 %), fiebre (60,6 %), odinofagia (25,4 %), prurito (23,9 %), adenopatías (12,7 %), disnea (15,5 %), hipotensión arterial (9,9 %) y artromialgias (5,6 %). En un 77,5 % de casos se detectaron

alteraciones bioquímicas, siendo las más frecuentes la hipoproteinemia y la hipoalbuminemia (54,9 %). Otras alteraciones detectadas incluían: elevación de las enzimas hepáticas (42,3 %), hiponatremia e hipopotasemia (28,2 %), uremia (21,1 %), elevación de la creatinina (19,7 %) e hipocalcemia (5,6 %). Un 73,2 % de pacientes tenían alteraciones hematológicas: desviación de la fórmula leucocitaria a la izquierda (45,1 %), anemia (33,8 %), velocidad de sedimentación globular elevada (21,1 %), plaquetopenia (18,3 %), eosinofilia (9,9 %) y leucopenia (9,9 %). (18) Suele presentar conjuntivitis purulenta; en casos más graves, como NET, se afectan narinas, faringe, esófago y tracto respiratorio.

De acuerdo con lo publicado en la anterior revisión bibliográfica, se pueden enlistar una serie de manifestaciones clínicas tanto sistémicas como localizadas, que permiten identificar de forma precisa el síndrome de Steven Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica, dentro de la que se encuentran lesiones dérmicas, y mucosas que sangran, eritemas que se pueden necrosar, y que evolucionan al signo de Nikolsky en caso de tratarse de Necrólisis Epidérmica Tóxica. Además de síntomas sistémicos dentro de los más frecuentes se encuentra la fiebre y la odinofagia, adicionalmente, alteraciones como hipoproteinuria e hipoalbuminemia y cambios hematológicos, que desencadena anemias entre otros cambios. Por lo que se puede afirmar que se debe mantener una vigilancia estricta en cuanto a signos y síntomas iniciales que nos hagan sospechar de efectos adversos medicamentosos relacionados con un cuadro de Stevens Jonhson o Necrólisis Epidérmica Tóxica.

De acuerdo con Sotelo (2012), en su publicación denominada “Síndrome de Steven-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica de niños”, estas patologías se pueden clasificar en las siguientes fases, según la gravedad de sus expresiones clínicas.

Primera fase (fase aguda).

Fiebre, congestión ocular, prurito, malestar a la deglución, lesiones cutáneas tempranas en tórax. Eritema y erosión de mucosa bucal y genital. En párpados, conjuntivitis con secreción, pseudomembranas lo anterior en 90 % de los casos. En algunos casos, manifestaciones respiratorias y gastrointestinales

Segunda fase.

Largas áreas de desprendimiento epidérmico. En esta etapa, el signo de Nikolsky es positivo. La extensión de las lesiones es de factor pronóstico. Presencia de ampollas, zonas de erosión, necrosis

Tercera fase.

Secuelas, signos de hiperpigmentación o hipopigmentación de la piel; atrofia de uñas, ojos secos, simbléfaron, entropión, lagofthalmos, queratoconjuntivitis, disminución de agudeza visual, secuelas de lesiones en mucosas oral y esofágica – insuficiencia exocrina pluriglandular y pancreática.

Esta publicación es de gran relevancia para esta investigación, ya que de acuerdo con la forma en la que se presenten las manifestaciones clínicas, se puede generar un diagnóstico de en cuál de las etapas se encuentra el paciente y la forma adecuada de tratarlo. Por consiguiente generar un diagnóstico oportuno y prever un desenlace no deseado.

Variable 1.6. Diagnóstico

Los autores Hernández, Restrepo y Mejía (2011), en su publicación llamada “Síndrome de Steven Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica”, concluyen que el diagnóstico se hace por las manifestaciones clínicas. En casos dudosos, se confirma con un estudio histopatológico, en el que se observa en forma temprana necrosis individual de los queratinocitos (células intensamente eosinófilas) en la epidermis y, en la dermis, escaso infiltrado mononuclear y, tardíamente, cambios bien establecidos con necrosis extensa confluyente de toda la epidermis. Además, se observan ampollas subepidérmicas y un infiltrado inflamatorio que, dependiendo de su extensión, se podría relacionar con la mortalidad.

Esta investigación aporta a esta revisión bibliográfica, el poder establecer el proceder respectivo para lograr un diagnóstico adecuado de estas patologías, ya que enfatiza en la necesidad de un estudio histopatológicos al observar las manifestaciones clínicas antes descritas. Donde se observa el cambio en la estructura histológica de los queratinocitos presentes en la epidermis y dermis, los cuales se encuentran apoptóticos difusos, ocasionando necrosis. Aunque algunos hallazgos son: aumento de la velocidad de sedimentación globular, aumento moderado de las enzimas hepáticas, elevación del nitrógeno ureico, microalbuminuria, disminución de las proteínas séricas totales, alteraciones en el equilibrio de líquidos y electrolitos, linfopenia a expensas de los linfocitos T CD4+, eosinofilia y neutropenia, lo cual se considera un factor de mal pronóstico, pero estos pueden resultar muy inespecíficos.

Entre los diagnósticos diferenciales, deben considerarse otras enfermedades ampollosas, como el eritema multiforme ampolloso, la dermatosis lineal por IgA, el pénfigo paraneoplásico, el penfigoide ampolloso, el síndrome estafilocócico de piel escaldada, la pustulosis aguda exantemática generalizada y la enfermedad de Kawasaki.

De acuerdo con Nuñez (2017), en su tesis “Síndrome de Stevens Johnson por consumo de AINE” menciona que se puede realizar biopsia cutánea. La biopsia de la piel revelará grados variables de necrosis en los queratinocitos, edema de la dermis y formación de ampollas epidérmicas. Para una evaluación más detallada y de acuerdo con la severidad del caso puede solicitarse hemograma, donde puede aparecer eosinofilia o anemia; bioquímica, donde puede aparecer hipoproteinemia, aumento de transaminasas e hipercolesterolemia; hemocultivos y radiografía de tórax.

La escala SCORTEN estratifica la gravedad y el pronóstico especialmente en la Necrólisis Epidérmica Tóxica. Consiste en dar un punto a la presencia de cada uno de los siguientes factores: edad >40 años, presencia de cáncer, frecuencia cardíaca >120, superficie corporal afectada >10 %, urea sérica >28mg/dl, bicarbonato 252mg/dl. Si la puntuación es de 0-1 la mortalidad es de 3,2 %. Una puntuación de 2 se asocia a una mortalidad de 12,1 %; puntuación de 3 mortalidad 35,8 %; puntuación de 4 mortalidad 58,3 %, puntuación mayor de 5 mortalidad 90 %.

Es de gran importancia conocer, además de las técnicas bioquímicas utilizadas para el diagnóstico del síndrome de Steven Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica, la escala Scorten, la cual clasifica y valora las condiciones y características del paciente en evaluación y, de esta forma, determinar el porcentaje de mortalidad de cada individuo. No se le puede restar importancia a las pruebas de hemogramas, estudios histopatológicos y biopsias cutáneas que ofrecen un diagnóstico más preciso.

Variable 1.7. Tratamiento

Botle (2011), autora del artículo “Reacciones medicamentosas severas en piel”, realiza una revisión bibliográfica, en la cual hace mención de que no existe un tratamiento específico para la NET ni el SSJ, por lo que en ambos son imprescindibles las medidas de soporte y las condiciones asépticas para prevenir infecciones secundarias (habitualmente por *Staphylococcus aureus* o *Pseudomona aeruginosa*) que aumentan la mortalidad. Se deben tomar cultivos bacterianos y micóticos seriados de piel, mucosas y esputo. Algunos centros utilizan antibióticos profilácticos (vancomicina y amikacina) y otros se rigen según los cultivos.

Debido a la carencia de información precisa y comprobada sobre la administración de fármacos en el síndrome de Steven Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica, el soporte y los cuidados apropiados que se le den al paciente, se vuelven una necesidad en la atención de esta patología, dentro de estos cuidados se encuentra, hospitalizar a los pacientes en unidades de

cuidados especializados, para evitar infecciones. Suspender los medicamentos sospechosos e innecesarios, especialmente los esteroides si el paciente los venía utilizando. Se recomienda controlar la flora rectal, faríngea y nasal dos veces por semana y otros aconsejan hacer cultivos seriados de piel, hemocultivos, urocultivos y cultivos de cánulas venosas. Controlar los líquidos y electrolitos, estableciendo un acceso venoso.

Brindar analgesia y hacer terapia física precoz, para evitar contracturas. Proveer soporte nutricional, preferiblemente por vía entérica, ya que los pacientes presentan mayores necesidades metabólicas, pero son incapaces de comer debido al dolor de las lesiones en la mucosa oral. Hacer control estricto de la glucemia, aunque los pacientes no sean diabéticos, ya que la mayoría presenta hiperglucemia secundaria al estrés fisiológico que sufre.

García, Roujeau, Cruces (2012), en su revisión bibliográfica “Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson: clasificación y actualidad terapéutica”, concluyen que en relación al tratamiento para la NET se ha observado una disminución del progreso tras iniciar la administración del tratamiento. Sin embargo, no hay descripciones detalladas sobre la duración de la evolución natural de la enfermedad.

En una serie de 28 casos de Créteil que no recibían tratamiento específico, se observó que el tiempo medio entre el inicio del cuadro y la hospitalización fue de 2 días y el tiempo medio entre el inicio del cuadro y el momento de mayor superficie corporal afectada fue de 3,6 días (entre el ingreso hospitalario y el momento de máxima superficie afectada solo transcurrían 1,6 días). En un estudio epidemiológico multicéntrico (estudio SCAR), la duración de la fase de progresión de la enfermedad fue de 4 días para el SSJ y de 5,8 días para la NET (datos no publicados).

Esta publicación posee un gran valor para el desarrollo de esta investigación, ya que para el abordaje adecuado de la enfermedad es necesario el conocimiento del tiempo de evolución de la enfermedad y cuando alcanza el tope máximo de sus manifestaciones clínicas. Por lo que se dice que a los 3,6 días se alcanza el mayor compromiso de superficie corporal y la fase de progresión fue de 4 días para SSJ, 1,8 días menor que la NET. Es necesario tener claro que no se puede diferenciar a qué patología se está enfrentando, hasta el desarrollo de los síntomas.

Los tratamientos que pretendan disminuir la superficie afectada deben, por tanto, administrarse lo antes posible. Por otra parte, el observar en casos aislados que un medicamento parece detener la progresión de las lesiones no puede considerarse como una prueba de su

eficacia. En cuanto al tratamiento de la enfermedad, siguen siendo la suspensión inmediata del medicamento.

Los autores Hernández, Restrepo y Mejía (2011), en su publicación denominada “Síndrome de Steven Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica”, concluyen que no existe suficiente información para ninguno de los tratamientos. Todos los autores están de acuerdo con que el pilar del tratamiento son las medidas de soporte seguidas de tratamientos coadyuvantes.

Según el autor Sotelo, (2012), en su publicación “Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica en los niños”. En la mayoría de las series de pacientes que han recibido tratamiento, se han registrado fundamentalmente cuatro modalidades: inmunoglobulina intravenosa, esteroides (prednisona, metilprednisolona, dexametasona), cubiertas cutáneas con o sin desbridación quirúrgica y tratamiento de soporte.

Por lo que esta investigación confirma la necesidad de que, una vez que se ha tratado de identificar el agente relacionado como condicionante de la aparición de SSJ/NET y se han valorado las características clínicas y extensión de las lesiones, es necesario el inicio del tratamiento. Donde juega un papel muy importante la inmunoglobulina intravenosa, la administración de esteroides.

Por otra parte, los autores Hernández, Restrepo y Mejía (2011), en su publicación llamada “Síndrome de Steven Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica”, destacan que el uso de esteroides es controvertido y en pocos reportes se ha demostrado algún beneficio. No se recomiendan, ya que se asocian con aumento de las infecciones, enfermedad ácido-péptica, más días de hospitalización y mayor mortalidad. Varios autores han demostrado que el uso de esteroides puede ser efectivo durante la fase eritodérmica inicial, usándolos por pocos días y a dosis altas, 1,5 mg/kg diarios de dexametasona por vía intravenosa durante tres días, o 160 a 240 mg diarios de metilprednisolona, para disminuir el proceso inflamatorio.

De acuerdo con Barrantes y Espinoza (2014), en su revisión bibliográfica “Síndrome de Steven Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica”, el uso de corticosteroides sistémicos es controversial porque altera la reacción inmune, favoreciendo infecciones. Una dosis inicial de 30 a 40 mg por día de prednisolona o metilprednisolona durante varios días y luego disminuirla, es útil para acortar el tiempo de curación.

Botle (2011), autora del artículo “Reacciones medicamentosas severas en piel”, realiza en el SSJ severo y NET, los corticoides sistémicos se utilizan precozmente, en dosis alta (metilprednisolona 2 a 2.5 mg/kg/d o hidrocortisona 100 mg cada 8 hrs) y por pocos días. Su administración tardía y prolongada puede promover complicaciones infecciosas.

Estos tres autores llegan a una misma conclusión, la cual es administrar de manera temprana los esteroides en dosis elevadas y por un periodo corto de tiempo, ya que el hecho de utilizarlos prolongadamente puede resultar en una supresión mayor del sistema inmunológico, desencadenando una mayor susceptibilidad a infecciones. Adicionalmente, coinciden en el uso de esteroides como metilprednisolona, prednisolona, hidrocortisona y dexametasona, por vía intravenosa, es siempre labor del médico prescriptor, evaluar el riesgo beneficio de la utilización de este grupo terapéutico. Los corticosteroides sistémicos tienen propiedades anti-inflamatorias, inmunosupresoras y antiapoptóticas por lo que podría ser útil en el tratamiento; sin embargo, su uso en SSJ y NET es controversial.

Adicionalmente, los autores Hernández, Restrepo y Mejía (2011), en su publicación denominada “Síndrome de Steven Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica”, mencionan la opción terapéutica de la inmunoglobulina intravenosa, para la que su mecanismo de acción consiste en competir por los receptores de la vía del Fas, evitando la activación de la apoptosis. Su uso también es controvertido debido a que la del Fas no es la única vía de apoptosis activada en los pacientes con síndrome de Stevens-Johnson.

Se evaluaron los efectos de la IgG intravenosa a dosis altas en 48 pacientes con Necrólisis Epidérmica Tóxica y encontraron que su administración temprana es segura, bien tolerada y efectiva para mejorar la supervivencia. Recomiendan usarla en una dosis total de 3 g/kg en tres días consecutivos (1 g/kg diario). En niños, no se encontró beneficio con la IgG intravenosa en casos de superposición de síndrome de Stevens Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica, secundaria a medicamentos de vida media larga, ya que se observaron recaídas luego de suspenderla; por lo tanto, su uso no está completamente aprobado en niños. En un estudio, se encontró que, en comparación con el tratamiento de soporte, tanto la IgG intravenosa como los esteroides no modifican la mortalidad.

El uso de la inmunoglobulina G humana endovenosa en la NET comenzó a partir del estudio de la Dra. Viard en 1998, quien demostró que los anticuerpos presentes en los preparados de estas inmunoglobulinas eran capaces de bloquear las moléculas Fas ligando, responsables de la apoptosis de los queratinocitos, esto de acuerdo con Botle (2011).

Adicionalmente, menciona que la dosis empleada habitualmente es de 1 g/kg/día por 3 a 4 días, siendo fundamental su administración precoz.

Estas publicaciones aportan a esta investigación la existencia de una terapia adicional para el tratamiento de estas patologías, se debe adicionar que existen múltiples publicaciones de pequeñas series de casos, donde se ha demostrado que el uso de Inmunoglobulina G disminuye la mortalidad, siendo especialmente útil en pacientes que presentan estas patologías y, adicionalmente, SIDA. También se recomienda su uso en síndrome de Steven Johnson severo.

Este mismo autor discute sobre el uso de ciclosporina C, como tratamiento para estas patologías, debido a que es un potente inmunosupresor con múltiples y potenciales beneficios en el tratamiento del síndrome de Stevens-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica, ya que bloquea la activación y la proliferación de las células T e inhibe las vías de la apoptosis. Existen pocos casos reportados de pacientes con síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica manejados con ciclosporina, con tasas de mortalidad de 0 %, pero con complicaciones sépticas.

Según Leitón y Navarro (2014), en su escrito: “Enfermedades dermatológicas que requieren un manejo similar a las quemaduras”. La ciclosporina inhibe la activación de linfocitos CD8 y la subsecuente liberación de granulicina, granzima y perforina, además, inhibe el efecto pro-apoptótico del factor nuclear kappa-B (NFkB). Varios informes de casos y series de casos han demostrado la detención del progreso de la enfermedad y el acortamiento del tiempo de reepitelización, con dosis de 3 a 10 mg/kg al día, en un período que varía de 8 días a varias semanas. El estudio de Arévalo y sus colegas demostró que los resultados de los 10 pacientes tratados con ciclosporina fueron superiores a los de los seis pacientes tratados con ciclofosfamida y corticosteroides con respecto a reepitelización, progresión de la enfermedad y muerte.

Por lo que se puede asegurar que la ciclosporina C es un eficaz tratamiento para disminuir los niveles de mortalidad del síndrome de Steven Johnson y de la Necrólisis Epidérmica Tóxica, pero al ser un potente inmunosupresor, existe el riesgo de contraer grandes infecciones que desencadenan sepsis generalizada que requieren de una atención especializada.

Según Torres y Olmos (2014), en su publicación “Reacciones medicamentosas severas Síndrome Stevens Johnson y síndrome Dress”, referente al uso de ciclosporina menciona que esta se ha asociado con rápida reepitelización y menor mortalidad, cuando se compara con

ciclofosfamida y corticosteroides, utilizado a dosis de 3 mg/kg/día, durante 8-24 días. Sin embargo, los estudios controlados aleatorios son necesarios para definir mejor sus beneficios, la dosis apropiada y la duración de la terapia

Debido a lo anterior, en comparación con el uso de esteroides y antineoplásicos, se puede observar una disminución en la tasa de mortalidad cuando se acompaña con medidas de soporte adecuadas y una mejora en la reepitelización, acelerando dicho proceso. Por lo que observándolo desde el punto de vista de riesgo beneficio, la utilización de esta terapia tiene grandes ventajas.

Por otra parte, los autores Hernández, Restrepo y Mejía (2011), en su publicación denominada “Síndrome de Steven Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica”, evalúan el uso de plasmaféresis, sin embargo, se recalca que no hay estudios concluyentes, pero en manos expertas puede ser un método eficaz y seguro para remover anticuerpos y metabolitos tóxicos.

De acuerdo con Torres y Olmos (2014), en su publicación “Reacciones medicamentosas severas Síndrome Stevens Johnson y síndrome Dress”, otra opción terapéutica es la plasmaféresis, con reporte de resultados exitosos de hasta 80 % en NET severo sin respuesta a ningún medicamento. El mecanismo de acción probable consiste la remoción de Fas Ligando.

Ambas publicaciones son una base para asegurar que han reportado casos, que la plasmeféresis es beneficiosa en pacientes con NET, basados en el principio de que la droga, el metabolito de la droga o los mediadores citotóxicos son removidos de la circulación. No hay suficiente evidencia en este momento para apoyar el uso de plasmaféresis sobre otras medidas complementarias.

Variable 1.8. Pronóstico

Los autores Hernández, Restrepo y Mejía (2011), en su publicación llamada “Síndrome de Steven Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica”, adicionan que la mortalidad es de 5 % para el síndrome de Stevens-Johnson y la principal causa son las infecciones cutáneas secundarias por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, principalmente. El pronóstico es peor que en los pacientes quemados, debido al compromiso visceral. Existen varios puntajes para evaluar la mortalidad de los pacientes gravemente enfermos en las unidades de cuidados intensivos y de los pacientes quemados, pero no son reproducibles en casos de síndrome de Stevens-Johnson. El pronóstico también se relaciona con la velocidad con que el medicamento implicado se suspende. La suspensión rápida disminuye el riesgo de muerte en 30 % por día. El suspender los medicamentos de vida media corta el día en que aparecen las

ampollas y las erosiones cutáneas, disminuye el riesgo de muerte a 5 %, en comparación con 26 % si no se suspenden ese día.

La intervención temprana tiene un efecto significativo sobre la morbilidad y la mortalidad. Se ha demostrado que la discontinuación del fármaco responsable disminuye la mortalidad y mejora el pronóstico. En un estudio observacional de 10 años con 113 pacientes, hubo un mejor pronóstico (resultado medido: sin muerte antes del alta hospitalaria) en aproximadamente 30 %. Por lo que el diagnóstico oportuno puede inferir de gran manera en la mortalidad de estas patologías.

Por otra parte, el autor Nuñez (2017), en su tesis “Síndrome de Stevens Johnson por consumo de AINE”, realizada en la Universidad Técnica de Ambato, menciona que en los pacientes con NET va a depender de la extensión de las lesiones en piel, existiendo, desde luego, mayores posibilidades de complicaciones y muerte cuando la lesión abarca más del 30 % de superficie corporal. El pronóstico es mejor en edades pediátricas que en adultos, pero la mitad de los niños sufren complicaciones a largo plazo. Esto es particularmente notable en los que presentan SSJ traslapado con NET o en quienes desarrollan NET. Los pacientes afectados con estas variedades clínicas tienen, además, el riesgo de recurrencia en uno de cada cinco casos

Es prudente que el médico considere que las fases evolutivas del SSJ y la NET pueden, inicialmente, dar lugar a confusión; sin embargo, bajo la sospecha del padecimiento, las medidas de tratamiento y sostén deben ser consideradas igual que las de un enfermo grave; podrá además tomar en cuenta las propuestas de nuevas alternativas terapéuticas, ya que no existe al momento uniformidad en el esquema ideal.

Basado en la información recopilada se genera un cuadro comparativo entre Necrólisis Epidérmica Tóxica, Síndrome de Steven Johnson y el traslape de ambas enfermedades, tomando en cuenta sus características físicas e inmunohistoquímicas.

Tabla 8. Comparación de características físicas e inmunohistoquímicas de SSJ y NET

| Patología | SJJ | SJJ/NET | NET |
|--|---|---|---|
| Morfología | Lesiones blanco atípicas (2 anillos/ ampollas). Dermatitis maculopapular evanescente. Ampollas y denudación epidérmica en menos de un 10 % de la superficie corporal. | Ampollas y pérdida epidérmica en el 10-30 % de la superficie corporal. | Ampollas y pérdida en más del 30 % de superficie corporal |
| Topografía | Predomina en el tronco | Tronco, cara y extremidades | Tronco, cara y extremidades |
| CD4 | Patrón difuso | Patrón difuso | Patrón difuso |
| CD8 | Intenso | Intenso | Intenso |
| CD56 | Intenso | Intenso | Intenso |
| CD68 | Intenso | Intenso | Intenso |
| CD1a | Ausente | Ausente | Ausente |
| Porcentaje inducido por fármaco | 70 % | 70-90 % | 90 % |
| Intervalo de tiempo (latencia) | 7-21 días | 7-21 días | 7-21 días |
| Mortalidad | 5 % | 5-40 % | 15-40 % |
| Fármacos implicados | Anticonvulsivantes aromáticos, sulfonamidas, AINE, alopurinol, lamotrigina | Lamotrigina, nevirapina, anticonvulsivantes aromáticos, sulfonamidas, AINE, alopurinol, lamotrigina | Sulfonamidas, AINE, alopurinol, lamotrigina, anticonvulsivantes aromáticos y nevirapina |
| Afectación de la mucosa | Si | Si | Si |
| Síntomas sistémicos | Frecuentemente | Siempre | Siempre |

Fuente: Elaboración propia (2016).

Variable. 2. 1. Factores de Riesgo

Los autores Hernández, Restrepo y Mejía (2011), en su publicación denominada “Síndrome de Steven Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica”, se consideran factores de riesgo para el desarrollo del síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica el presentar acetilación lenta, la inmunosupresión, los tumores cerebrales tratados con fenitoína y radioterapia simultáneamente, al igual que la enfermedad injerto contra huésped o la infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Los individuos con VIH tienen un riesgo de desarrollar estas toxicodermias 1.000 veces mayor en comparación con la población general.

Como aporte a esta tesis en desarrollo, esta publicación, permite concluir que individuos que presenten acetilación lenta, lo que genera un aumento de las concentraciones de fármaco libre en el organismo, además de la inmunosupresión, donde se incluye el SIDA, adicionalmente, la radioterapia o el padecimiento de cáncer, pueden ser factores muy predisponentes para el desarrollo del síndrome de Steven Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica, por lo cual son de especial cuidado los pacientes que presenten este tipo de condiciones o características.

De acuerdo con los autores Blanco et al. (2015), en su publicación “Fallo agudo por Síndrome de Steven-Johnson”, los factores de riesgo incluyen: infección por VIH y predisposición genética (algunos tipos de HLA, polimorfismos del receptor de IL-4, y la baja actividad de la N-acetiltransferasa hepática (“acetiladores lentos”, porque necesitan más tiempo para metabolizar los fármacos que sufren acetilación). Otros factores asociados son: malignidad (no está claro el mecanismo o si es por mayor exposición a fármacos), infecciones virales coincidentes, y pacientes con Lupus eritematoso sistémico. En adultos, la causa más frecuente son los fármacos, mucho menos frecuentes son las originadas por infecciones. Otras causas raras son: vacunas, enfermedades sistémicas, exposiciones químicas, medicinas de herbolario, y alimentos.

Este autor confirma lo citado anteriormente y adiciona a la lista de factores de riesgo, características genéticas como polimorfismo del receptor de IL-4, además de una mayor exposición a los fármacos, infecciones virales y pacientes con Lupus eritematoso sistémico, sin dejar de lado los pacientes con alto consumo de determinados medicamentos. Hace mención también a una serie de situaciones no comunes que pueden desarrollar SSJ/NET.

Por otro lado, los autores Morgado, Quintero y Cruzata (2017), en su escrito “Síndrome de Steven-Johnson y uso de corticoides. Cuba: Informe de Caso” expresan que se relaciona con

factores precipitantes como infecciones, enfermedades del tejido conectivo, neoplasias malignas, radioterapia, vacunas y múltiples medicamentos. Alrededor de dos tercios de los casos de SSJ y NET son atribuidos a fármacos en diferentes publicaciones de Francia, Alemania y Estados Unidos.

Según Sotelo (2012), en “Síndrome de Steven-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica de niños”, estudios recientes se han determinado en diferentes razas marcadores fuertemente relacionados con hipersensibilidad a fármacos para desarrollar SSJ y NET; así lo expresa la asociación de antígenos HLA-B*1502 y carbamacepina en población china; sin embargo, en un estudio entre japoneses y europeos, donde se trató de correlacionar este marcador y reacciones a carbamacepina, alopurinol, sulfas, lamotrigina, oxicanes, los resultados no fueron concluyentes para explicar la enfermedad y su predisposición genética en estas poblaciones. Otra asociación encontrada fue con HLA-B* 5801 y alopurinol.

De acuerdo con lo investigado y las publicaciones de mayor relevancia que han sido utilizadas en esta investigación, el factor genético juega un papel muy importante para la posible aparición del síndrome de Steven Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica, no obstante, siguen existiendo grandes agujeros en el conocimiento de estas patologías y los estudios en poblaciones son limitados, por lo que no se puede afirmar con seguridad cuáles son los factores de riesgo relacionados.

Variable 3.1 Antiinflamatorios no esteroideos

El autor Núñez (2017), en su tesis “Síndrome de Stevens Johnson por consumo de AINE”, hace una relación precisa entre los COX-2 con estas patologías y cita que estos medicamentos inhiben selectivamente la ciclooxigenasa 2, impidiendo a nivel local la conversión del ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos, los cuales se transforman en prostaglandinas, tromboxanos y mediadores de la inflamación circulantes. Al inhibir a la ciclooxigenasa y la subsiguiente síntesis de prostaglandinas, se reduce la liberación de sustancias y mediadores proinflamatorios, previniéndose la activación de los nociceptores terminales.

Este aporte es de gran relevancia, ya que permite determinar el mecanismo por el cual ciertos AINE afectan la conversión de ácido araquidónico en endoperóxidos, lo que impide una transformación adecuada de prostaglandinas, tromboxanos y mediadores de la inflamación, lo

que genera una disminución de sustancias proinflamatorias y disminuyendo la activación adecuada de nociceptores.

Según Sotelo (2012), en su publicación denominada “Síndrome de Steven-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica de niños”, una de las teorías acerca de la patogenia es la de la apoptosis. El fármaco produce la liberación de citocinas por los linfocitos citotóxicos CD8 y genera una regulación positiva del ligando de FAS (FAS-L) que, al unirse con su receptor, activa la vía de muerte celular programada. Uno de cada 5 pacientes sufre un episodio recurrente y un tercio de estos tienen múltiples recurrencias, la mayoría entre los 2 meses y los 7 años o más después del primer episodio

La liberación de grandes cantidades de citocinas inflamatorias (interleucinas 1 y 6, factor de necrosis tumoral- α) produce fiebre, síntesis de reactantes de fase aguda, hipoalbuminemia, anemia y leucopenia. La alteración de la función barrera ocasiona la pérdida de agua, electrolitos y calor y favorece la colonización cutánea y posterior infección sistémica.

La liberación aumentada de marcadores linfocíticos, producida por el fármaco ocasiona una regulación positiva del ligando FAS-L que activa la vía de muerte programada, por lo que se ve afectada la apoptosis. Generando síntomas a nivel electrolítico, fiebre, y favorece la adquisición de infecciones cutáneas

Variable 3.2 Antibióticos

Los autores Hernández, Restrepo y Mejía (2011), en su publicación denominada “Síndrome de Steven Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica”, concluyen que los mecanismos que conducen a la muerte de las células epidérmicas en áreas extensas son poco conocidos. Se han implicado factores genéticos y metabólicos, pero la mayoría de los estudios se centran en los aspectos inmunológicos. En la epidermis enferma, se encuentran macrófagos y linfocitos T, CD8, con marcadores propios de células citotóxicas. En pacientes con varios tipos de erupciones cutáneas, se han aislado clones de células CD8 que reaccionan frente a los fármacos desencadenantes.

Ciertos grupos de pacientes son más susceptibles de presentar estas reacciones adversas severas a fármacos, debido a su predisposición genética. La incidencia es mayor en el género femenino, a mayor edad, por consumo de múltiples fármacos y en estado de inmunosupresión.

Se considera que existen tres mecanismos patogénicos causantes de las reacciones medicamentosas por fármacos: mecanismos inmunológicos, no inmunológicos e idiopático.

Sobre el mecanismo específico por el cual los antibióticos generan esta patologías, no se reporta información, sin embargo, de forma general los efectos adversos a medicamentos, se relacionan con aspectos inmunes, con un aumento de macrófagos, linfocitos T, marcadores de la células citotóxicas, en la mayoría de las respuestas dermatológicas se observa clones de células CD8. Y no se puede dejar de lado la predisposición genéticas a presentar reacciones a medicamentos.

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

En el siguiente capítulo, se llevan a cabo las conclusiones y recomendaciones, basadas en los objetivos específicos que se establecieron al inicio, de acuerdo con la revisión bibliográfica realizada sobre el síndrome de Steven Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica por el uso de antibióticos y AINE, a nivel internacional en un periodo comprendido durante el 2011 al 2016.

Conclusiones

A continuación se desglosan las conclusiones obtenidas en esta investigación, para cada uno de los objetivos específicos, obtenidos del objetivo general.

Comparar las diferencias y similitudes que existen entre ambos efectos adversos graves generados por el uso de AINE y antibióticos. En el síndrome de Steven-Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica.

La Necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de Steven-Johnson (SSJ) son variantes de una misma enfermedad dermatológica con diferente severidad, situándose entre las reacciones adversas cutáneas más graves.

Dentro de las diferencias más importantes se encuentran la morfología de las erupciones cutáneas, se observa en SSJ lesiones blancas de doble anillo, a diferencia del traslape de SSJ/NET donde se observa dermatosis maculo papular evanescente. En NET, por otra parte, se caracteriza por ampollas y denudación epidérmica. Adicionalmente, el porcentaje de piel comprometida varía en gran manera, ya que en SSJ va a ser de menos de un 10 % en SJJ/NET entre 10-30 % y, por último, en NET más de un 30 % de superficie corporal.

Otra de las discrepancias entre estas patologías va a ser la localización de las lesiones cutáneas, por lo que en síndrome de Steven Johnson se observa un mayor compromiso en el área del tronco, en SSJ/NET predomina en tronco, cara y extremidades, mientras que en Necrólisis Epidérmica Tóxica se ven afectadas las zonas de tronco, cara y extremidades. La Necrólisis Epidérmica Tóxica relaciona en un mayor porcentaje con fármacos que sus otras variaciones.

En todas las variaciones de estas patologías, se ven comprometidas las zonas mucosas, sin ninguna diferencia y en todas hay presencia de marcadores linfocíticos CD4, CD8, CD56, CD68, se observan de manera intensa en los resultados de las pruebas pertinentes, a diferencia

de CD1a que están ausentes. El intervalo de latencia, va a ser para SSJ, SSJ/NET y NET un periodo de 7-21 días. El porcentaje de mortalidad es de un 5 % en SSJ, 5-40 % en SSJ/NET y un 15-40 % en NET, se observa un rango mucho mayor en la Necrólisis Epidérmica Tóxica, por lo que requiere una mayor atención.

Siguen existiendo grandes interrogantes sobre la etiología del SJJ y la NET, sin embargo, se puede asegurar que los fármacos se encuentran dentro de los principales causantes, se dice que se trata de una respuesta inmunológica, en la cual se vuelven más vulnerables los queratinocitos a los linfocitos T citotóxicos, generando queratinocitos apoptóticos difusos. Además de encontrarse estrechamente ligada a un patrón genético, según estudios realizados en poblaciones asiáticas, y aun no comprobados en otras étnias. Además de existir algunos casos de origen idiopático.

Entre los antibióticos más frecuentes se encuentran reportadas trimetoprima, sulfametoxazol y sulfonamidas, además de las aminopenicilinas, cefalosporinas, quinolonas. De los AINE se encuentran los oxicanes, aspirina, ibuprofenos, naproxeno y, más recientemente, ha aumentado el número de casos que recibían acetaminofén.

Sobre la patogenia de estas patologías se han asociado con una discapacidad para degradar productos intermedios tóxicos de los fármacos que inducen una apoptosis masiva de queratinocitos en pacientes con un sistema regulador defectuoso de la apoptosis. La apoptosis de los queratinocitos se produce mediante ligandos y receptores de muerte miembros de la familia del factor de necrosis tumoral (factor de necrosis tumoral, FAS (CD95) y el ligando de apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral), o mediante de granzimas. Ambos sistemas tienen una vía común de señalización, que es la de las caspasas. Los queratinocitos tienen una expresión débil del ligando FAS (Fas-L) y lo localizan en el espacio intracelular previniendo la unión del ligando con el receptor. Bajo condiciones patológicas, el receptor se expresa en la superficie de los queratinocitos, favoreciendo la unión con el ligando y la activación de la apoptosis.

Aparte de los queratinocitos, los leucocitos pueden jugar un papel importante en la patogenia. Luego de la exposición a los medicamentos, se cree que los leucocitos pueden expresar y producir mayores cantidades de Fas-L, perpetuando la apoptosis. Además, se activa una respuesta inmunitaria con expansión de clones de linfocitos T CD8+ citotóxicos y liberación de citocinas, principalmente, interferón gamma que favorece la expresión de Fas-L por los queratinocitos.

Se observan manifestaciones clínicas tanto sistémicas como localizadas que permiten identificar de forma precisa el síndrome de Steven Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica, dentro de la que se encuentran lesiones dérmicas y mucosas que sangran, eritemas que se pueden necrosar y que evolucionan al signo de Nikolsky en caso de tratarse de Necrólisis Epidérmica Tóxica. Además de síntomas sistémicos, dentro de los más frecuentes se encuentra la fiebre y la odinofagia, adicionalmente, alteraciones como hipoproteinuria e hipoalbuminemia y cambios hematológicos que desencadena anemias, entre otros cambios.

El soporte y los cuidados apropiados ofrecidos al paciente resultan en una técnica esencial para obtener una disminución en la mortalidad a causa de estas patologías, por lo que se debe hospitalizar a los pacientes en unidades de cuidados especializados. Suspender los medicamentos de los que se sospecha ser causantes de los males. Además, se recomienda hacer cultivos seriados de piel, hemocultivos, urocultivos. Controlar los líquidos y electrolitos, estableciendo un acceso venoso. Estas técnicas son necesarias, según la gravedad de los síntomas por lo que se ven más relacionadas a la Necrólisis Epidérmica Tóxica.

El uso de esteroides puede ser efectivo durante la fase eritodérmica inicial, usándolos por pocos días y a dosis altas, 1,5 mg/kg diarios de dexametasona por vía intravenosa durante tres días, o 160 a 240 mg diarios de metilprednisolona, para disminuir el proceso inflamatorio. El uso de inmunoglobulina G ha demostrado resultados positivos disminuyendo el grado de mortalidad, la ciclosporina c requiere mayores investigaciones sobre su efectividad terapéutica y el plasmaferesis resulta una buena opción para eliminar las concentraciones de fármacos o de metabolitos de fármaco presentes.

La mortalidad es de 5 % para el síndrome de Stevens-Johnson y la principal causa son las infecciones cutáneas secundarias por *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*, principalmente. El pronóstico es peor que en los pacientes quemados, debido al compromiso visceral.

Describir los factores de riesgo desencadenantes de patologías como el síndrome de Steven-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica.

El presentar acetilación lenta, la inmunosupresión, los tumores cerebrales tratados con fenitoína y radioterapia simultáneamente, al igual que la enfermedad injerto contra huésped o la infección con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Los individuos con VIH tienen un riesgo de desarrollar estas toxicodermias 1.000 veces mayor en comparación con la población general.

Otro factor es la predisposición genética (algunos tipos de HLA, polimorfismos del receptor de IL-4, y la baja actividad de la N-acetiltransferasa hepática (“acetiladores lentos”), porque necesitan más tiempo para metabolizar los fármacos que sufren acetilación). Otros factores asociados son: malignidad (no está claro el mecanismo o si es por mayor exposición a fármacos), infecciones virales coincidentes, y pacientes con lupus eritematoso sistémico.

En adultos, la causa más frecuente son los fármacos, mucho menos frecuentes son las originadas por infecciones. Otras causas raras son: vacunas, enfermedades sistémicas, exposiciones químicas, medicinas de herbolario y alimentos. Además, se puede relacionar con enfermedades del tejido conectivo, neoplasias malignas, radioterapia y pacientes que utilizan múltiples medicamentos.

Determinar el mecanismo de acción de los AINE y antibióticos que generan toxicodermias como el síndrome de Steven-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica.

Los AINE poseen acción directa sobre la ciclooxigenasa, frenando a nivel local la transformación del ácido araquidónico en endoperóxidos cíclicos, los cuales se convierten en prostaglandinas, tromboxanos y mediadores de la inflamación circulantes. Al impedir a la ciclooxigenasa y la subsiguiente síntesis de prostaglandinas, se oprime la liberación de sustancias y mediadores proinflamatorios, previniéndose la activación de los nociceptores terminales.

Por otra parte, el mecanismo específico por el cual los antibióticos generan esta patologías, no se reporta información, sin embargo, de forma frecuente los efectos adversos a medicamentos, se relacionan con aspectos inmunes, con un aumento de macrófagos, linfocitos T, marcadores de la células citotóxicas, en la mayoría de las respuestas dermatológicas se observan clones de células CD8 y no se puede dejar de lado la predisposición genéticas a presentar reacciones a fármacos.

Recomendaciones

El síndrome de Steven Johnson y la Necrólisis Epidérmica Tóxica son patologías estrechamente ligadas al uso de medicamentos, por lo que se recomienda a los profesionales en salud, velar por tener el conocimiento adecuado al respecto, para garantizar un abordaje adecuado.

Ambas patologías pueden concluir en la muerte del paciente, por lo que son de extrema atención. Por esta razón, es necesario un diagnóstico precoz y oportuno, con el fin de tomar las medidas de atención adecuadas y disminuir el índice de mortalidad.

Conocer la escala SCORTEN y los factores de riesgo relacionados con estas enfermedades es de gran necesidad, ya que, de esta forma, el profesional en salud, puede proveer al paciente una atención farmacológica adecuada y vigilar síntomas importantes relacionados.

Es preciso una adecuada retroalimentación sobre los efectos adversos graves que presentan los medicamentos, ya que estos podrían ocasionar la muerte del paciente. Las respuestas dermatológicas a fármacos, generalmente, son minimizadas en el área de salud, pero la presente investigación genera una alerta al respecto e incentiva a brindarle mayor atención a este tipo de respuestas.

Es necesaria la custodia y el uso adecuado de los antibióticos, además de la serie de problemáticas que genera el uso desmedido de este grupo terapéutico, se le suman este tipo de reacciones adversas graves en la piel que provocan la muerte del paciente.

A pesar de que los AINE en nuestro país son de venta libre y la población acostumbra a utilizarlos de forma frecuente y sin supervisión o recomendación de un profesional, es necesario ofrecer información al paciente sobre los efectos secundarios y adversos generados por estos medicamentos y generar conciencia en los individuos.

Se recomienda al área pública de nuestro país generar un protocolo de manejo de pacientes con síndrome de Steven Johnson o Necrólisis Epidémica Tóxica, ya que en la actualidad se carece de uno. Y debido a la falta de información y conocimiento al respecto este manual se vuelve necesario.

Protocolo de atención de pacientes con el síndrome de Steven Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica.

En la actualidad, el sistema de seguridad social de nuestro país, la Caja Costarricense de Seguro Social, carece de un protocolo para la atención de pacientes con síndrome de Steven Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica, por lo que, en la presente tesis, se desarrolló una guía de manejo a seguir para la asistencia de pacientes con estas patologías basados en manuales realizados en el Reino Unido, Estados Unidos y México.

1. Evaluación inicial

Tomar un historial detallado del paciente y/o parientes.

Realizar un examen físico completo, incluido el peso corporal de referencia y registrar los signos vitales, incluida la saturación de oxígeno.

Es necesario realizar pruebas básicas de laboratorio (Bh, pruebas de función hepática, glucemia, IgA sérica, tele de tórax para determinar, glucosa, magnesio, fosfato, bicarbonato, serología de micoplasma, biopsia de piel y peso corporal basal).

Iniciar un plan de gestión primaria:

- Establecer acceso venoso periférico.
- Si el paciente no puede mantener una nutrición adecuada por vía oral, inserte una sonda nasogástrica e instituya alimentación nasogástrica.
- Inserte un catéter urinario, si la afección urogenital está causando disuria/retención significativa.

2. Determinación del medicamento causante

Suspender corticoesteroides, si estaban siendo utilizados para el tratamiento de la erupción.

Suspender medicamentos innecesarios y medicamentos sospechosos de causar el SSJ/NET.

3. Calcular el diagnóstico SCORTEN

Para esto se hará uso de los parámetros establecidos en la escala SCORTEN

| SCORTEN | Mortalidad |
|----------------|-------------------|
| 0-1 | 3,2 |
| 2 | 12,1 |
| 3 | 35,4 |
| 4 | 58,3 |
| 5 o más | 90 |

Fuente: Núñez (2017).

Al paciente se le evalúa con respecto a los siguientes criterios, en caso de que el paciente cumpla con cualquiera de los ítems, a la escala se le sumará un punto, este será evaluado basado en el total de puntos obtenidos y con la escala SCORTEN se determinará la probabilidad de mortalidad.

Edad > 40 años.

Frecuencia cardiaca mayor o igual a 120/min.

Neoplasia sólida o hematológica.

Superficie corporal descamada igual o mayor al 10 %.

Urea plasmática igual o mayor a 60 mg/dL.

Bicarbonato plasmático menor a 20 mEq/L.

Glucemia igual o mayor a 255 mg/dL.

4. Cuidados entorno del paciente

Es necesario que un equipo multidisciplinario sea convocado, coordinado por un especialista en insuficiencia de la piel, por lo general, dermatología y/o cirugía plástica e incluidos los médicos de cuidados intensivos, oftalmología y cuidado de la piel de enfermería.

Los pacientes con más de 10 % de pérdida epidérmica deben ser admitidos sin demora a un Centro de quemaduras o UCI.

Los pacientes deben ser cuidados con barrera en una habitación lateral controlada por la humedad, en un alivio de presión colchón con temperatura ambiente elevada entre 25 ° y 28 ° C. Terapia física diaria para preservar la movilidad de las extremidades

5. Mantenimiento de la piel

Emplear una barrera de enfermería estricta para reducir las infecciones nosocomiales. Tomar muestras de cultivo bacteriano de tres áreas de piel lesionada, particularmente, áreas costrosas, en días alternos a lo largo de la fase aguda. Administrar antibióticos sistémicos solo si hay signos clínicos de infección. Limpiar regularmente las heridas y la piel intacta, con un antimicrobiano como la clorhexidina, aplicar un emoliente graso, aplicar un agente antimicrobiano tópico en áreas costrosas.

6. Reemplazo de fluidos corporales

Colocar vía venosa a través de la piel no involucrada, siempre que sea posible y cambie la vena periféricas cánulas cada 48 horas. Monitorear cuidadosamente el balance hídrico. Establecer un reemplazo de fluidos intravenosos adecuado inicialmente. Conforme el paciente va mejorando y la vía oral se vuelve accesible, se puede administrar líquidos V.O progresivamente.

7. Soporte nutricional

Proporcionar nutrición enteral continua durante toda la fase aguda. Se debe de proveer hasta 20 a 25 kcal / kg / día durante la fase catabólica temprana y de 25 a 30 kcal / kg / día durante la fase anabólica de recuperación. Estricto control de líquidos y electrolitos, iniciar la nutrición parenteral total en pacientes que no pueden recibir alimentos. El reemplazo de líquidos deberá ser de menor magnitud que el que corresponde a un paciente quemado con similar afección de superficie corporal.

8. Atención farmacológica

Dentro de las 48 a 72 horas del inicio de las ampollas, utilizar inmunoglobulina intravenosa, repletada de sacarosa, 1 g/Kg/día durante 3 días, en infusión durante 4 horas. Cuando han pasado las 72 horas, se deben utilizar solo si el paciente continúa con actividad de las lesiones. Evitar preparaciones tópicos o sistémicas que contengan sulfas. Cuidado oral con soluciones con clorexidina y para los labios petrolato. Aceite mineral o petrolato para la piel seca.

9. Reepitelización

Desbridación de áreas necróticas y descamadas puede ser realizada. Injertos de piel (porcinos o piel artificial) basados en el protocolo de cuidados intensivos para el paciente.

10. Analgesia

Disminución del dolor, bomba de analgesia controlada por el paciente. Utilice una herramienta de dolor validada apropiada para el paciente para evaluar el dolor en todos los pacientes conscientes al menos una vez un día. Los pacientes deben recibir analgesia adecuada para garantizar la comodidad en reposo, con la adición de opiáceos suplementarios, según sea necesario. Se puede necesitar analgesia adicional para tratar el aumento del dolor asociado con el manejo del paciente, reposicionamiento y cambios de vendaje.

Adicionalmente se adjunta imágenes sobre casos clínicos de Síndrome de Steven Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica, para lograr identificar cada caso y sus síntomas.

Figura. 4. Maculas eritematosas, con signo de Nikolsky, usual en NET



Fuente: Torres y Olmos (2013)

Figura. 5. Compromiso de mucosa bucal en SSJ



Fuente: Torres y Olmos (2013)

Figura. 6. Múltiples maculas eritematosas confluentes evanescentes a la digitopresión en SSJ



Fuente: Aide, Gómez-Flores y Ocampo-Candiani (2015).

Figura. 7. Múltiples maculas eritematosas confluentes evanescentes a la digitopresión en SSJ



Fuente: Aide, Gómez-Flores y Ocampo-Candiani (2015).

Figura. 8. Signo de Nikolsky en NET



Fuente: Aide, Gómez-Flores y Ocampo-Candiani (2015).

Figura. 9. Postulosis exantematosa aguda en SSJ



Fuente: Bolte, (2011)

Figura. 10. Afectación de la mucosa ocular, nasal, oral en NET



Fuente: García, Roujeau, Cruces (2012)

Figura. 11. Sinequia conjuntival característica de NET



Fuente: García, Roujeau, Cruces (2012)

Figura. 12. Signo de Nikolsky, propia de NET.



Fuente: García, Roujeau, Cruces (2012)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aide, S, Gómez-Flores, M y Ocampo-Candiani, J. (2015). Actualidades en farmacodermias severas: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). Gaceta de México.
- Alerany, C.; Bassons, T.; Bonal, J.; y Gaseón, P. (2002). Farmacia Clínica y atención Farmacéutica. Sociedad española de Farmacia Hospitalaria.
- Barrantes, R y Espinoza, K. (2014). Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Toxica. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica.
- Bolte, C. (2011). Reacciones medicamentosas severas en piel. Departamento de Dermatología. Clínica Las Condes
- Blanco, G., Abascal, J., Cortés, O., Matos, N. (2015). Fallo agudo por Síndrome de Steven-Johnson. IntraMed Journal
- Camacho, V, (2012). Los antimicrobianos en la Práctica médica. Recuperado de: <http://www.sld.cu/galerias/pdf/sitios/urgencia/antibioticos.pdf>
- Caudevilla, F, 2003. Drogas: Conceptos generales, Epidemiología y valoración del consumo. Grupo de Intervención de drogas. Recuperado de: [http://www.comsegovia.com/pdf/cursos/tallerdrogas/Curso%20Drogodependencias/Drogas, %20conceptos %20generales, %20epidemiologia %20y %20valoracion %20del %20consumo.pdf](http://www.comsegovia.com/pdf/cursos/tallerdrogas/Curso%20Drogodependencias/Drogas,%20conceptos%20generales,%20epidemiologia%20y%20valoracion%20del%20consumo.pdf)
- Clavijo, R., D'Avila, y García, M. (2011). Síndrome de Stevens – Johnson. Medicina de Emergencia.
- Clínica Universidad de Navarra, (2015). Recuperado de: <http://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/AINE>
- Colomer, L, García, M, Montero, M, Gonzales, J, (2006). Conocimientos básicos de los medicamentos y su utilización. Área 7.
- Cuevas, H y Cuevas, L. (2012). Alergia e hipersensibilidad: conceptos básicos para el pediatra. Revista Mexicana de Pediatría.

- Hernández, R.; Méndez, C.; Mendoza, M. (2014). Metodología de la Investigación. España. Mc Graw Hill.
- Fernandez, J, y Morales F. (2011). Síndrome de Steven Johnson: Presentación de una caso. Revista Médica Camagüey.
- García, I, Roujeau, J, Cruces, M. (2012). Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson: clasificación y actualidad terapéutica. Servicio de Dermatología. Hospital Provincial de Pontevedra. Universidad Paris XII, Créteil. Francia.
- Hernández, C., Restrepo , R., y Mejía, M. (2011). Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis. Revista Asoc. Dermatologica de Colombia.
- Leitón, A, y Navarro, J, (2013). Enfermedades dermatológicas que requieren un manejo similar a las quemaduras. Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR – HSJD.
- Malgor, V, (2011). Analgésico, Antipiréticos, Antiinflamatorios no Esteroideos. Recuperado de:
http://med.unne.edu.ar/sitio/multimedia/imagenes/ckfinder/files/files/0000cap7_AINE.pdf
- Marín, M, (2011). Penicilinas. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales – Universidad de Belgrano Recuperado de:
http://www.ub.edu.ar/revistas_digitales/Ciencias/Vol12Numero1/Articulo_penicilina.pdf
- Martínez, Gómez y Ocampo, (2015). Actualidades en farmacodermias severas: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). Departamento de Dermatología, Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González, Monterrey, N.L., México
- Mendoza, A y García, C, (2006), Medicamentos: HablandREo de calidad. Asociación Brasileña Interdisciplinaria de SIDA. Río de Janeiro.
- Ministerio de Salud, (2015). Recuperado de:
<https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/regulacion-de-la-salud/farmacovigilancia>
- Monge, R y Morales, K, (2014). Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica Tóxica. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica LXXI.

- Montoro, (2009). Principios Básicos de la Farmacología. Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona.
- Moreno, K. (2013). Carbapenémicos, tipos y mecanismos de resistencia bacterianos. Revista Médica de Costa Rica y Centroamericana LXX.
- Morgado, D., Quintero, D., y Cruzata, Y. (2017). Síndrome de Steven-Johnson y uso de corticoides. Cuba: Informe de Caso.
- Núñez, J (2016). Síndrome de Steven-Johnson por el uso de AINE. Universidad Técnica de Ambato
- Ocampo, J., Martínez, S, y Gomes, M. (2015). Actualidades en farmacodermias severas: síndrome de Steven Johnson y Necrolisi epidérmica tóxica. Gaceta Medica de Mexico.
- OMS, (1994). Glosario de Términos de drogas y alcoholismo. Recuperado de: http://www.who.int/substance_abuse/terminology/lexicon_alcohol_drugs_spanish.pdf
- OMS, (2003). Comité de farmacoterapia. Guía Práctica. Recuperado de: <http://apps.who.int/medicinedocs/es/d/Js8121s/9.1.html>
- OMS, (2007). La Organización Mundial de la Salud y sus asociados instan a una intensificación de las investigaciones para mejorar la seguridad del paciente. Oporto, Portugal, Ginebra. Recuperado de <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2007/pr52/es/>
- OMS, (2016). Productos Farmacéuticos. Recuperado de: http://www.who.int/topics/pharmaceutical_products/es/
- Pawankar, R, Canonica, G, Holgate, S, Lockey, R, (2011). Libro Blanco sobre Alergia. World Allergy Organization.
- Pérez, A, López, A, Mantecón, y Grau, I, (2002). Antiinflamatorios no esteroideos (AINE). Facultad de Estomatología, Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana.
- Perez, I. (2011). Uso adecuado de antibióticos. Social Boliviana de Pediatría.
- Riganti, J. (2014). El rol de las infecciones por herpesvirus-6, herpesvirus-7, virus Epstein-Barr y citomegalovirus en las farmacodermias. Dermatología Argentina.
- Salazar, E, (2000). Reacciones Adversas a los Fármacos. Página de la cátedra de farmacología y terapéutica. Venezuela

- Sampieri, R, Fernandez, C, y Baptista, P. Metodología de la Investigación. México. Mc Graw Hill Edition.
- Seija, V y Vignoli, R, (2008). Principales grupos de antibióticos. Recuperado de: <http://www.higiene.edu.uy/cefa/2008/BacteCEFA34.pdf>
- Sotelo, N. (2012). Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis. México: Gaceta Médica de México.
- Tafari, R, Chiesa G, Caminati, R, Gaspio N, (2013). Factores de riesgo y determinantes de la Salud. Revista de Salud Pública. Recuperado de: http://www.saludpublica.fcm.unc.edu.ar/sites/default/files/RSP13_5_09_art%206.pdf
- Torres, M, y Olmos, E. (2013). Reacciones medicamentosas severas Síndrome Stevens Johnson y síndrome Dress. Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal.
- Ureña, M, Ávila, M, Ulloa, R, París, M, Faingezicht, I, Odio, K. (1997). Síndrome de Stevens-Johnson: Experiencia del Hospital Nacional de Niños durante los Últimos diez años. Hospital Nacional de Niños, Costa Rica.
- Vásquez, Vanesa, (2015). "Farmacodermias en pacientes hospitalizados". Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Wiedenmayer, K, Summers, S, Mackiet, C, Maritime, C y Gous, A, (2006). Desarrollo de la práctica de farmacias, Organización Mundial de la Salud, Departamento de Estándares y Política de Medicamentos Ginebra, Suiza
- Wu, S (2011). Síndrome de Dress y síndrome de Steven Johnson. Medicina Legal de Costa Rica.
- Zabala, K., Ramirez, K., y Tercero, J. (2016). Necrolisis epidermica toxica y steven johnson, un caso de reaccion medicamentosa al alopurinol. Revista Hispanoamericana de Ciencia y Salud.