

Reacciones adversas medicamentosas graves: síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Dres. Alejandro Crosi*, Silvana Borges González*,
Francisco Estévez Carrizo†

Resumen

Las reacciones cutáneas son las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes, ocurriendo en 2% de todos los tratamientos. El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de los medicamentos que con mayor frecuencia causan el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y señalar sus manifestaciones clínicas basados en la literatura y en los reportes del sistema nacional de farmacovigilancia. Especialmente nos interesa señalar estos síndromes como un problema relacionado a los medicamentos, ya que algunos fármacos, muchos de ellos de uso prevalente, son el agente etiológico en la mayoría de los casos. La suspensión de aquellos no destinados a sostener una función vital es prioritaria ante la sospecha de una reacción cutánea severa. Existen síntomas y signos que permiten al médico identificar los casos potencialmente graves. Los compuestos asociados con este tipo de reacciones sólo pueden ser identificados si los clínicos sospechan que existe una relación causa-efecto y posteriormente la informan. Es difícil conocer todo acerca de todos los medicamentos que prescribimos. Podemos acercarnos a esa meta si seleccionamos unos pocos para nuestra práctica clínica habitual.

Palabras clave: SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON - inducido químicamente.
NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA.

Introducción

La piel es el blanco más frecuente de los medicamentos. Las reacciones adversas cutáneas ocurren en 2% de todos los tratamientos y son más frecuentes en mujeres, ancianos y pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)^(1,2). La mayor parte de las erupciones producidas por los medicamentos son leves, pero el problema radica en que éstas pueden ser el inicio de reacciones severas. Se estima que 1 de cada 1.000 pacientes hospitalizados sufre una reacción cutánea grave a los medicamentos y alrededor de 3% de los eventos graves durante la hospitalización se debe a reacciones cutáneas medicamentosas⁽²⁾.

Los síndromes cutáneos graves que pueden ser inducidos por medicamentos incluyen el síndrome de Stevens-

* Ex Asistente del Departamento de Farmacología y Terapéutica. Ex Asistente del Centro de Farmacovigilancia.

† Ex Prof. Agregado del Departamento de Farmacología y Terapéutica (Universidad de la República Oriental del Uruguay). Prof. de Farmacología Clínica (Universidad de Montevideo).

Correspondencia: Dr. Alejandro Crosi
Casagrande 874. Mercedes, Soriano, Uruguay.
E-mail: acrosi@adinet.com.uy

Recibido: 7/8/03.

Aceptado: 18/6/04.

Johnson (SSJ), síndrome de Lyell o necrólisis epidérmica tóxica (NET) o el síndrome de hipersensibilidad, la vasculitis, la enfermedad del suero, la necrosis inducida por anticoagulantes y el angioedema⁽²⁾.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión de los medicamentos que con mayor frecuencia causan el SSJ, la NET, y señalar sus manifestaciones clínicas basados en la literatura y en los reportes del sistema nacional de farmacovigilancia.

El SSJ y la NET ocurren a todas las edades, en todas las razas y en ambos sexos con una incidencia de 1,2-6 y 0,4-1,2 casos por millón de personas-año, respectivamente. Pese a su baja frecuencia, la importancia de estas reacciones se debe a que pueden causar serias secuelas o llevar incluso a la muerte. Su mortalidad estimada está entre 5% y 40%⁽²⁻⁴⁾.

El reconocimiento precoz de estas reacciones es fundamental en cuanto permite un tratamiento más oportuno. La rápida suspensión del medicamento involucrado es probablemente la medida más importante para reducir la morbimortalidad⁽²⁾.

Etiología

El SSJ y la NET son reacciones mucocutáneas potencialmente fatales que resultan de la hipersensibilidad a factores precipitantes variados: infecciones por virus, hongos o bacterias, enfermedades del tejido conectivo, neoplasias malignas, radioterapia, vacunas y múltiples medicamentos^(2,3,5).

En la NET, los medicamentos son el agente etiológico más frecuente. En 80% de los casos se observa una fuerte asociación con medicamentos específicos, mientras en el SSJ esta asociación se halla en alrededor de 50% de los casos^(2,3,6).

En nuestro país, en el período 1997-2000, el Centro de Farmacovigilancia recibió reportes de estas reacciones adversas graves, dos casos de SSJ, y un caso de NET en los que se hallaba involucrado la difenilhidantoína como medicamento sospechoso. Uno de los pacientes que sufrió SSJ falleció⁽⁷⁾.

Se ha implicado a más de 100 medicamentos en el desarrollo de estas enfermedades^(2,3). De todos ellos, las sulfonamidas, la asociación trimetoprim-sulfametoxazol, hidantoínas, carbamazepina, barbitúricos, fenilbutazona, piroxicam, clormezanona, alopurinol y aminopenicilinas, fueron responsables de alrededor de dos tercios de los casos de SSJ y NET atribuidos a fármacos en diferentes series de Francia, Alemania y Estados Unidos⁽²⁾. El problema cobra mayor relevancia si consideramos, además, que estos medicamentos son ampliamente utilizados.

Un estudio caso-control multicéntrico que cubrió una extensa población en Europa estimó el riesgo del desarro-

llo de estas afecciones para diferentes fármacos⁽³⁾. Según este estudio, las sulfonamidas tienen un riesgo relativo de 172; es decir, un paciente que recibe una sulfonamida tiene un riesgo 172 veces mayor de desarrollar SSJ o NET que aquel que no la recibe. Para las cefalosporinas el riesgo relativo fue de 23 veces; quinolonas, 11; aminopenicilinas, 6,2, y tetraciclinas, 6 veces. Entre los fármacos usados en tratamientos crónicos, el riesgo fue mayor para aquellos pacientes que habían comenzado el tratamiento recientemente (menos de dos meses)⁽³⁾.

En cuanto a los corticoesteroides, se halló una asociación significativa con un riesgo relativo de 12. Cuando se realizó el análisis para excluir algunos factores de confusión como la presencia de enfermedades subyacentes (colagenopatías, tumores), la radioterapia o el uso concomitante de antiinfecciosos y antiepilépticos, el riesgo descendió a 4,9⁽³⁾.

Este estudio también mostró que el ácido valproico, generalmente considerado más seguro que los otros antiepilépticos en cuanto al riesgo de reacciones cutáneas, tiene un riesgo similar que fenobarbital, fenitoína y carbamazepina. El riesgo relativo para estos cuatro antiepilépticos se ubicó entre 11 y 15⁽³⁾.

Es importante destacar que muchos fármacos de uso prevalente no estuvieron asociados con estas afecciones. Es el caso de contraceptivos orales, benzodiazepinas, fenotiazinas, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de los canales de calcio, betabloqueantes, digitálicos, hipoglucemiantes orales, levotiroxina, antihistamínicos H1 y H2. Entre los analgésicos, los salicilatos y los derivados pirazolónicos como dipirona han mostrado resultados contradictorios^(3,6). Para paracetamol se encontraron diferencias regionales que impidieron determinar la asociación⁽³⁾.

Aun conociendo esta información, la identificación del agente etiológico puede ser difícil. Si bien la biopsia de piel suele ser decisiva para el diagnóstico preciso de SSJ y NET, no ayuda a establecer si la enfermedad es causada por un medicamento. Los tests cutáneos y los estudios in vitro tampoco han mostrado ser de utilidad para dirimir esta cuestión⁽²⁾.

Por tanto, al evaluar la etiología de SSJ o NET deben considerarse causas alternativas a los medicamentos, especialmente las infecciones, ya que muchas enfermedades infecciosas son difíciles de distinguir clínicamente de las reacciones adversas producidas por los fármacos usados para tratarlas. También se ha postulado que las infecciones podrían actuar como cofactor precipitante pero existe poca evidencia al respecto. Las afecciones que alteran la función inmunológica como el lupus eritematoso sistémico pueden aumentar el riesgo de aparición de estos síndromes. Los pacientes con SIDA tienen una incidencia más alta de reacciones cutáneas inducidas por fár-

macos, siendo las sulfonamidas los agentes más frecuentemente implicados. El riesgo de reacción a sulfonamidas es 10 a 100 veces mayor entre las personas infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Este riesgo elevado refleja tanto un uso más frecuente de estos fármacos como una mayor susceptibilidad en esta población^(2,6).

Presentación clínica y diagnóstico

La presentación inicial del SSJ y la NET puede ser una erupción morbiliforme aunque es difícil predecir cuándo estas erupciones evolucionarán a una reacción cutánea severa⁽²⁾.

Algunas manifestaciones en piel más orientadoras y síntomas sistémicos acompañantes, aunque inespecíficos, deben alertar al médico sobre esta posibilidad. Se señalan, entre ellos, necrosis de piel, máculas eritematosas violáceas, erosiones, edema facial, tumefacción de la lengua, dolor; fiebre alta, adenomegalias, artralgias o artritis, respiración superficial, sibilancias, hipotensión. También deben tenerse en cuenta datos de laboratorio como eosinofilia mayor a 1.000/mm³, linfocitosis con linfocitos atípicos y alteraciones de la función hepática⁽²⁾.

Aun cuando la presencia de estos signos nos indican el comienzo de SSJ o NET, generalmente es imposible hacer a priori la distinción entre ambas entidades, ya que la principal característica que las diferencia es la extensión final del desprendimiento epidérmico⁽⁸⁾.

El SSJ y la NET se incluyen dentro de las erupciones ampollares severas. Se caracterizan por la presencia de erosiones mucosas y necrosis epidérmica^(2,3). Típicamente comienzan 1-3 semanas luego del inicio del tratamiento y ocurren más rápidamente en caso de reexposición al medicamento involucrado⁽²⁾. Las lesiones mucosas o cutáneas generalmente están presentes en más de dos sitios y con frecuencia son precedidas en 1 a 3 días por fiebre, odinofagia, tos e irritación ocular no explicables por una enfermedad infecciosa^(2,8,9).

La erupción cutánea comienza como máculas eritematosas poco definidas con un centro purpúrico oscuro que tienden a confluir. Estas lesiones no tienen las tres zonas típicas de las lesiones en diana; generalmente son de forma irregular y varían en tamaño. Al inicio tienen una distribución simétrica en la cara y la parte superior del tronco, áreas que suelen ser las más gravemente afectadas. Sobre las máculas, antes de la confluencia, pueden aparecer vesículas que luego conforman grandes ampollas, con contenido claro o hemorrágico, irregulares y flácidas, que se rompen produciendo extensas áreas desnudas⁽¹⁰⁾. El dolor está presente y puede ser leve o severo, en piel o mucosas donde hay lesiones hay dolor⁽¹¹⁾. Sobre las zonas lesionadas la suave fricción de la piel es suficiente para

provocar el decolamiento de la epidermis, lo que se denomina signo de Nikolski, dejando un fondo rojo o erosivo. El proceso lesional alcanza su mayor gravedad próximo al cuarto día, aunque a veces ocurre en pocas horas, mostrando zonas extensas de epidermis necrótica^(2,8,9,12). Cuando el cuadro clínico está presente en su máxima expresión es similar al del gran quemado.

Las lesiones mucosas incluyen erosiones y costras dolorosas en cualquier superficie. Pueden comprometerse el tubo digestivo, la tráquea, los bronquios, el tracto urinario y las conjuntivas⁽²⁾. La estomatitis y la mucositis llevan a la disminución de las ingestas, la malnutrición y la deshidratación. La uretritis determina micción dolorosa y puede llevar a la retención urinaria⁽¹⁾. Aparece fotofobia por el compromiso conjuntival y alteraciones respiratorias cuando las lesiones involucran la tráquea y los bronquios. Como ocurre en el gran quemado, también se ven las consecuencias sistémicas del daño extenso de la piel^(2,8).

Los estudios anatomopatológicos han mostrado que el SSJ y la NET son variantes de severidad de una misma enfermedad^(3,13,14). Estas dos afecciones tienen características histopatológicas similares que incluyen edema subepidérmico, formación bullosa y epidermolisis.

El patrón inmunopatológico de las lesiones tempranas sugiere una reacción citotóxica mediada por células contra las células epidérmicas. En lo microscópico se observan macrófagos en la dermis y en la epidermis con numerosos dendrocitos de aspecto redondeado y abundantes depósitos de factor de necrosis tumoral alfa en la epidermis^(2,4,8,14,15). A diferencia de lo que sucede en el eritema multiforme en donde se ha demostrado la presencia de complejos inmunes circulantes y depósitos de complejos inmunes en los vasos de piel y mucosas^(16,17), en la NET no se habrían detectado inmunocomplejos circulantes⁽¹⁰⁾. Dentro de este espectro patológico los pacientes se clasifican según la extensión del desprendimiento de la epidermis. Los casos con un desprendimiento epidérmico inferior a 10% se clasifican como SSJ. Cuando el desprendimiento cutáneo se sitúa entre 10% y 30% se habla de "SSJ en transición a NET" o de ambas afecciones superpuestas, y cuando supera 30% de la superficie corporal se habla de NET. Ambos trastornos son principalmente, aunque no únicamente, causados por medicamentos^(2,8).

Aun cuando el diagnóstico de SSJ o NET es clínicamente evidente, una biopsia de piel permite confirmar el diagnóstico, excluyendo así otras enfermedades bullosas⁽²⁾.

Las complicaciones del SSJ y la NET son similares a las del gran quemado y su severidad es proporcional a la extensión del compromiso de la piel. Ocurren pérdidas masivas de fluidos por vía transepidérmica (3-4 litros diarios en adultos con compromiso de 50% de la superficie corporal) con las consiguientes alteraciones electrolíticas.

La azoemia prerrenal, la anemia y la leucopenia son frecuentes. La colonización bacteriana de la piel aumenta la posibilidad de sepsis. Es frecuente que se instale un estado de hipercatabolismo con inhibición de la secreción de insulina o resistencia a la insulina. A veces se desarrolla una neumonitis intersticial difusa, que puede llevar al síndrome de distrés respiratorio⁽²⁾.

El proceso de reepitelización puede comenzar en pocos días pero en general lleva alrededor de tres semanas, lo que dura típicamente la hospitalización. Las zonas de presión y las áreas periorificiales son las que reepitelizan más tarde⁽²⁾.

Las secuelas oculares ocurren en 35% de los pacientes que sobreviven a la NET y en un pequeño porcentaje de pacientes con SSJ. Puede ocurrir fotofobia persistente, alteraciones de la visión e incluso ceguera⁽²⁾. Otras secuelas posibles son la pigmentación irregular de la piel, erosiones persistentes en las mucosas, fimosis, sinequia vaginal y crecimiento defectuoso de las uñas^(1,2).

La gran extensión del desprendimiento epidérmico, la edad avanzada, la azoemia elevada, la neutropenia y el compromiso visceral son factores de mal pronóstico. El pronóstico no se modificaría por el tipo o la dosis del medicamento involucrado ni la presencia de infección VIH^(2,8,12,18).

La mortalidad es menor a 5% en el SSJ y supera 30% en la NET. La sepsis es la causa principal de muerte^(2,4,8,9,18).

Tratamiento

La suspensión de los medicamentos sospechosos es prioritaria cuando en el curso de una reacción cutánea aparecen vesículas o erosiones^(4,8,19). Aunque algunos medicamentos son más frecuentemente responsables que otros, todos los que especialmente fueron introducidos en el mes anterior al inicio de la reacción, deben considerarse como sospechosos⁽²⁾. Cuanto más temprano ocurra el retiro del medicamento agresor, mejor será el pronóstico. El retiro temprano reduciría el riesgo de muerte en 30% por día. Estos datos indican que cualquier medicamento no destinado a sostener una función vital debe suspenderse frente a un paciente que desarrolla vesículas y erosiones epidérmicas con fiebre que no puede explicarse por otra causa. Se ha observado que los pacientes expuestos a fármacos de vida media larga, mayor de 24 horas, tienen mayor riesgo de morir. Aparentemente algunos de estos fármacos también tienen una mayor probabilidad de inducir estas reacciones que los fármacos de vida media corta, incluso cuando pertenecen al mismo grupo químico. Esto determinaría la necesidad de incluir métodos que aceleren la eliminación del fármaco del organismo en las medidas terapéuticas^(8,19).

Además de la suspensión del medicamento sospecho-

so, el tratamiento de los pacientes con SSJ o NET se asemeja al del gran quemado: cuidado riguroso de la piel, manejo de los fluidos, soporte nutricional y vigilancia y tratamiento agresivo de las infecciones^(1,11,19). Cuando se sospecha SSJ o NET, los pacientes deberían ser trasladados a unidades de quemados o de tratamiento intensivo antes que ocurra el desprendimiento de las vesículas y la piel necrosada^(4,6,11,13,19). Se ha visto que la derivación temprana, antes del séptimo día de evolución, a un centro de quemados disminuye la incidencia de bacteriemia y sepsis, reduciendo la mortalidad de la NET a 4%. Por el contrario, la mortalidad ascendería a 83% en los pacientes referidos luego del séptimo día⁽¹⁸⁾.

Durante el traslado es importante controlar el dolor, mantener la reposición de fluidos, evitar materiales adhesivos y manejar al paciente con medidas de asepsia⁽²⁾. El cuidado de los ojos es crucial, incluso para los individuos con un compromiso cutáneo poco importante^(1,19).

Se han intentado muchas intervenciones para evitar la progresión de estas enfermedades sin que se haya llegado a una conclusión definitiva. En general, en los pacientes no tratados, la progresión de la enfermedad ocurre en cuatro días^(2,18). Por tanto, los tratamientos destinados a detener esta progresión y disminuir el desprendimiento cutáneo son de poco beneficio cuando se utilizan algunos días después de iniciado el proceso. De ahí la importancia del diagnóstico precoz y la escasa eficacia del uso de fármacos tendentes a modificar el curso de la enfermedad⁽¹⁹⁾.

Entre los tratamientos dirigidos a modificar la extensión del compromiso cutáneo el más controvertido sigue siendo el uso de corticoesteroides sistémicos. Si bien se ha recomendado el uso de cursos cortos de estos fármacos, no se ha demostrado su eficacia en ensayos clínicos controlados. Debe tenerse en cuenta, además, que los corticoesteroides se han identificado como agentes etiológicos de SSJ o NET. Existen estudios retrospectivos que no muestran beneficios del uso de corticoides o, peor aun, muestran tasas mayores de morbilidad y mortalidad en los pacientes tratados^(2,11,18,19). Por tanto, los ensayos clínicos controlados que evalúen la eficacia de estos fármacos son de alta prioridad en la investigación acerca del SSJ y la NET⁽¹⁹⁾.

Algunos reportes de casos plantean el uso de plasmaféresis, ciclosporina, ciclofosfamida y anticuerpos monoclonales pero aún no disponemos de estudios concluyentes^(2,11). En 1998, un grupo suizo publicó un estudio sosteniendo el uso de inmunoglobulina humana intravenosa para el tratamiento del SSJ y de la NET. Sin embargo, dada la naturaleza abierta y no controlada del estudio, el uso de inmunoglobulina humana intravenosa debería considerarse aún un tratamiento promisorio⁽¹⁹⁾. La utilidad de esta terapéutica se sostiene en que las inmunoglobulinas

bloquearían el receptor Fas localizado en las células de la epidermis. El mismo participaría en el proceso de apoptosis celular una vez que es estimulado por la proteína ligando FasL⁽²⁰⁾.

Debido a la limitada utilidad de los tratamientos que apuntan a modificar la progresión de la enfermedad, es probable que los tratamientos tendientes a reducir la morbilidad asociada con la pérdida de la piel o que aceleren el proceso de reepitelización sean más prometedores⁽²⁾.

Conclusiones

La piel es el órgano más frecuentemente afectado por las reacciones adversas a los medicamentos. Sin embargo, sólo un pequeño porcentaje de las reacciones cutáneas supone un riesgo vital o conduce a secuelas importantes. La baja frecuencia de estas reacciones hace poco probable que se detecten en los ensayos clínicos previos a la comercialización de los medicamentos. Por tanto, los medicamentos asociados con un alto riesgo de este tipo de reacciones sólo pueden ser identificados si los clínicos las reconocemos y las informamos a la autoridad reguladora. En nuestro país, el Centro de Tóxico y Farmacovigilancia de la Facultad de Medicina es el encargado de recibir estos informes y brindar asesoramiento acerca de las reacciones adversas al personal de la salud y al público en general. Funciona en el piso 7 del Hospital de Clínicas y recibe consultas por el teléfono 1722.

Para la mayor parte de las reacciones cutáneas graves, el tratamiento se limita al reconocimiento precoz de los síntomas, el retiro del medicamento implicado y las medidas de sostén vital. Los clínicos debemos evaluar cuidadosamente todas las reacciones adversas cutáneas y suspender rápidamente los medicamentos prescindibles, especialmente cuando existen signos o síntomas que puedan indicar el inicio de una reacción cutánea grave. Una vez recuperado, debe proscribirse al paciente el medicamento responsable y sus compuestos relacionados.

Finalmente debemos concluir en que la prevención sigue siendo la medida más eficaz contra las reacciones cutáneas graves. En ese sentido, los médicos deberíamos preguntar a nuestros pacientes sus antecedentes sobre alergias a medicamentos antes de prescribir cualquier compuesto. También deberíamos conocer los medicamentos asociados con un mayor riesgo y las poblaciones más susceptibles al desarrollo de estas reacciones.

Actualmente la inmensa oferta de medicamentos hace prácticamente imposible que conozcamos todo acerca de todos los compuestos que prescribimos. Un buen comienzo sería seleccionar unos pocos medicamentos para nuestra práctica clínica habitual en función de su eficacia, seguridad y costo, profundizando así nuestro conocimiento y nuestra experiencia de uso.

Summary

Skin reactions are the most frequent adverse reaction, accounting for 2% of the treatments.

The aim of this paper is to review those drugs that mainly cause Stevens-Johnson syndrome, toxic skin necrolysis and to determine clinical symptoms on the basis of literature and national drug survey reports. We emphasize the fact that the syndrome is related to drugs, most of which are of prevalent indication and constitute etiologic agents in most of the cases.

Suspension of drugs not specifically prescribed to support vital functions is prior faced to a severe toxic skin suspected. There are symptoms and signs that illustrate cases that might become severe. Associated components of these reactions only can be detected if surgeons identify and report cause-effect reactions.

Résumé

Les réactions cutanées sont les effets indésirables médicamenteux les plus fréquents, et on les observe à 2% de tous les traitements.

Le but de ce travail est de faire une révision des médicaments qui causent fréquemment le syndrome de Stevens-Johnson, la nécrolyse épidermique toxique ainsi que de signaler ses manifestations cliniques; pour ce faire on se base sur la littérature et sur les rapports du système national de pharmacovigilance. Il nous intéresse surtout de signaler ces syndromes qui sont liés aux médicaments puisque ceux-ci sont l'agent étiologique dans la plupart des cas. L'arrêt des médicaments pas destinés à soutenir une fonction vitale s'impose face au moindre signe de réaction cutanée. Il y en a qui permettent au médecin d'identifier les cas potentiellement graves. Les composants associés à ce type de réactions ne peuvent être identifiés que si le médecin suspecte une relation cause-effet et que s'il la communique. Il est difficile de tout savoir à propos de tous les médicaments qu'on prescrit. On peut cependant faciliter la tâche si on en fait un choix de quelques-uns pour notre pratique clinique quotidienne.

Bibliografía

1. **Breathnach SM.** Adverse cutaneous reactions to drugs. *Clin Med* 2002; 2(1): 15-9.
2. **Roujeau JC, Stern RS.** Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331(19): 1272-85.
3. **Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al.** Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333(24): 1600-7.
4. **Wolkenstein P, Revuz J.** Drug-induced severe skin reactions. Incidence, management and prevention. *Drug Saf* 1995; 13(1): 56-68.

- Cockey GH, Amann ST, Reents SB, Lynch JW Jr. Stevens-Johnson syndrome resulting from whole-brain radiation and phenytoin. *Am J Clin Oncol* 1996; 19(1): 32-4.
- Chan HL. Observations on drug-induced toxic epidermal necrolysis in Singapore. *J Am Acad Dermatol* 1984; 10(6): 973-8.
- Burger M, Ciganda C, Crosi A. Adverse reactions to diphenylhydantoin. Proceedings of the 25th Annual Meeting of the WHO Programme for International Drug Monitoring. Amsterdam: Uppsala Monitoring Centre, 2002: 29.
- García-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000; 136(3): 323-7.
- Petersen KM. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. *Pediatr Pharmacother* 1998; 4(11): <http://www.healthssystem.virginia.edu/internet/pediatrics/pharma-news/NOV98.PDF>. Visto 10/6/2002.
- Fritsch PO, Elías PM. Necrólisis epidérmica tóxica en dermatología en medicina General. 3^a ed. Buenos Aires: Médica Panamericana, 1988: 689.
- Liang-Federman GS, Kerdel FA. Life threatening dermatoses. In: Callen JP, (edited). *Current Practice of Dermatology*. Philadelphia: McGraw-Hill, 1995: (Chap 18): 139.
- Mockenhaupt M, Schopf E. Epidemiology of drug-induced severe skin reactions. *Semin Cutan Med Surg* 1996; 15(4): 236-43.
- Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schroder W, Roujeau JC, et al. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol* 2002; 138(8): 1019-24.
- Paquet P, Pierard GE. Erythema multiforme and toxic epidermal necrolysis: a comparative study. *Am J Dermatopathol* 1997; 19(2): 127-32.
- Breathnach SM. Mechanisms of drug eruptions: Part I. *Australas J Dermatol* 1995; 36(3): 121-7.
- Delattre JY, Safai B, Posner JB. Erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome in patients receiving cranial irradiation and phenytoin. *Neurology* 1988; 38(2): 194-8.
- Micali G, Linthicum K, Han N, West DP. Increased risk of erythema multiforme major with combination anticonvulsant and radiation therapies. *Pharmacotherapy* 1999; 19(2): 223-7.
- McGee T, Munster A. Toxic epidermal necrolysis syndrome: mortality rate reduced with early referral to regional burn center. *Plast Reconstr Surg* 1998; 102(4): 1018-22.
- Stern RS. Improving the outcome of patients with toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol* 2000; 136(3): 410-1.
- Gatti Cf, Rodríguez MA. Necrólisis epidérmica tóxica inducida por lamotrigina: tratamiento con inmunoglobulina intravenosa. *Med Cutan Ibero-Latinoam* 2003; 31(3): 182-6.

CARTAS AL EDITOR

Sr. Director de la
Revista Médica del Uruguay
Dr. Ariel Montalbán

La 8^a Convención Médica Nacional cumplió, hace pocas semanas, el proceso de discusión sobre los temas Política de Salud, Trabajo Médico, Ética y Colegiación Médica y Formación Profesional.

La actual situación de crisis existente de la asistencia médica en el país y su repercusión sobre el estado de salud de la población, requiere la aplicación de cambios profundos en la estructura, organización y financiamiento de los servicios, así como en el modelo de atención biopsicosocial, con la integración de los servicios públicos y privados.

Las condiciones actuales del trabajo médico, diferenciales e inadecuadas, conspiran contra la eficiente labor del médico. Es necesario la creación de un Estatuto de Trabajo Médico que contemple el desarrollo profesional, la carrera funcional, las remuneraciones con priorización del primer nivel de atención, la concentración del trabajo médico, la educación médica continua, el retiro médico digno y la responsabilidad médica.

La ausencia de la Colegiación Médica obligatoria, establecida por una norma legal, imposibilita la aplicación del debido contralor de los órganos competentes. Es necesaria una buena relación médico-paciente, una historia clínica adecuada y la aplicación del consentimiento informado. Es éticamente imperativo recomponer el papel social del médico, respetando los derechos de los usuarios y del médico, con un adecuado vínculo entre el paciente y el equipo de salud. Por ello, se reclama la pronta aprobación de las leyes de Colegiación Médica, de Responsabilidad Médica y de Defensa de los Pacientes.

La formación médica plantea un importante reto, donde es necesario reformular la calidad y la cantidad de los recursos humanos en función de las necesidades del país y del modelo profesional necesario.

Por la importancia y trascendencia de estos temas, la 8^a Convención ha creado una Comisión Permanente para difundir sus declaraciones y conclusiones a todos los trabajadores de la salud, a las organizaciones sociales y laborales, a los partidos políticos y estructuras de gobierno, declarando a la salud y sus problemas como una prioridad nacional, procurando concretar los acuerdos necesarios para cristalizar los cambios que reivindicuen los derechos y obligaciones de los médicos, del equipo de la salud y de los usuarios, para que la salud se constituya efectivamente en un derecho urgente para todos los habitantes del país.

El Sindicato Médico del Uruguay y el Consejo Editorial de la Revista Médica del Uruguay, no podrían estar excluidos de estas ideas, y también recordar sus fines primordiales que son la promoción y estímulo de la investigación biomédica, la difusión del conocimiento médico y su publicación científica, la medicina basada en la evidencia, la educación médica continua y la necesidad del adecuado arbitraje en la difusión científica.

Insistiremos un vez más sobre nuestra política editorial, que es el resultado de un trabajo en equipo, donde siempre se discuten en forma profunda todos los temas, siendo respaldados por el apoyo permanente del Comité Ejecutivo del Sindicato Médico del Uruguay, llegando a todos los médicos a través de sus ediciones arbitradas impresa y digital en la página web del SMU.

Dr. Enrique Barmaimon
Miembro del Consejo Editorial