

Síndrome de Stevens - Johnson: una forma grave de las reacciones adversas a medicamentos.

Autores: Rocío Clavijo, Isabel D'Avila*, María José García**

Resumen

Las erupciones cutáneas son las reacciones adversas medicamentosas (RAMs) más frecuentes, ocurriendo en el 2% de todos los tratamientos. La Necrosis epidérmica tóxica (NET) y el Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) son variantes de una misma enfermedad dermatológica con diferente severidad, situándose entre las reacciones cutáneas adversas más frecuentes y graves en niños. En esta comunicación presentamos 3 casos clínicos de SSJ-NET en niños, vinculados probablemente a drogas anticonvulsantes que permiten jerarquizar la importancia de la sospecha diagnóstica de estar ante una reacción adversa a medicamentos. Si bien no tienen un tratamiento específico, la suspensión del agente causante, las medidas de sostén, el adecuado manejo de las lesiones cutáneas y oculares, a lo que se suma el tratamiento con Inmunoglobulinas, ha permitido obtener resultados exitosos como sucedió en estos casos. La denuncia a Epidemiología del Ministerio de Salud Pública, es una obligación cuando nos enfrentamos a una reacción adversa medicamentosa.

Palabras claves: reacción adversa a medicamentos, síndrome Stevens Johnson

Abstract

Cutaneous eruptions are the most frequent adverse drug reactions (ADRs), and occur in 2% of all treatment. Toxic epidermal necrolysis (TEN) and Stevens-Johnson syndrome (SJS) are variations of the same dermatological disease with different levels of severity, and are amongst the most frequent and serious adverse cutaneous reactions in children. In this article, we present three clinical SJS-TEN cases in children, probably linked to anticonvulsant drugs, which make it possible to stress the importance of the diagnostic suspicion of being in the presence of adverse drug reaction. Although there is no specific treatment, withdrawing the causative agent, taking supportive measures, dealing appropriately with cutaneous and ocular lesions, associated with immunoglobulin treatment, have led to successful results, as shown in

these cases. Reporting cases to the Epidemiological Department of the Ministry of Health is obligatory when we encounter adverse drug reactions.

Key words: *adverse drug reaction, Stevens-Johnson syndrome*

Recibido: julio de 2011

Aceptado: setiembre de 2011

Correspondencia: Rocío Clavijo | rociogclavijo@gmail.com

1. Introducción

Las RAMs se definen como todo efecto inesperado y perjudicial causado por un medicamento, no deseado por el médico que lo prescribió, que se presenta en pacientes que lo han recibido a dosis administradas con fines terapéuticos, profilácticos o diagnósticos¹. También se incluyen en esta definición las alteraciones de los exámenes de laboratorio vinculadas al uso de un medicamento, aunque no se acompañen de síntomas o signos clínicos².

De acuerdo a los datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), las RAMs figuran entre las diez causas principales de defunciones en todo el mundo, sin distinción de grupo etario, sexo o raza, sobrepasando el costo de los medicamentos en relación a hospitalización y pérdida de productividad¹.

Ningún medicamento está exento de riesgos. En un alto porcentaje las RAMs se vinculan al uso

irracional o errores humanos siendo en estos casos prevenibles y evitables. Un diagnóstico equivocado, la selección inadecuada del fármaco, una prescripción incorrecta, el incumplimiento del paciente y la automedicación, son algunos de estos determinantes^{1,3}. Algunas de ellas, como las que referimos en este artículo, no pueden ser prevenidas.

Para atribuir a un medicamento la aparición de un efecto adverso debe existir un nexo de causalidad entre ambos⁴.

La piel es el blanco más frecuente de los medicamentos y las RAMs cutáneas ocurren en aproximadamente 2% de todos los tratamientos. La mayoría de estas erupciones son leves, pero pueden ser el inicio de formas graves⁵.

La Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) y el Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) son variantes clínicas de una misma enfer-

medad dermatológica con diferente severidad, compartiendo aspectos clínicos, etiológicos, histológicos y terapéuticos⁶. Pueden presentarse a cualquier edad, con una incidencia de 0,4-1 y 1,2-2 casos por millón de personas por año, respectivamente⁵.

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 a los diferentes autores para la NET^{5,6}. 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 del 30% nos referimos a NET^{5,6}.

* Doctor en Medicina, Pediatra, Especialista en Cuidados Intensivos de Niños. Médicos titulares de guardia del CTI de niños del Sanatorio Cantegrill-Maldonado.

El diagnóstico es clínico. Se trata de una enfermedad producida fundamentalmente por medicamentos, aunque se ha vinculado a agentes infecciosos virales, herpes virus, VIH, Mycoplasma pneumoniae, enfermedades sistémicas, agentes físicos, alimentos e inmunizaciones^{6,7,8}.

Desde el punto de vista patológico, los fármacos se unen a las proteínas de membrana de los queratinocitos transformándolos en blanco para el ataque celular. Se produce apoptosis (muerte) de los mismos, separándose la unión dermo-epidérmica (signo de Nikolsky). Esta apoptosis es inhibida in vitro por Inmunoglobulinas, razón por la que han sido incluidas en el tratamiento de estos pacientes junto a las medidas de sostén. No hay un tratamiento específico. La medida sin duda más beneficiosa es retirar precozmente el que se presume como agente desencadenante⁴.

A continuación se describen 3 casos clínicos de SSJ-NET en niños vinculados a la administración de anticomiciales. Creemos que es importante sensibilizar a los médicos que realizan emergencia, sean o no pediatras, de la importancia que tiene pensar en la patología inducida por medicamentos para poder hacer un diagnóstico oportuno y actuar en consecuencia.

2. Caso 1:

Sexo femenino, 4 años, raza blanca, procedente de Lavalleja, sin

antecedentes familiares a destacar. Embarazo y parto normales. Término. Sin patología perinatal. Correctamente alimentada, bien inmunizada. Buen crecimiento y desarrollo. Controlada por pediatra. Antecedentes personales patológicos: crisis bronco obstructivas reiteradas tratadas en domicilio con beta 2 agonistas. Internación a los 2 años por Neumonía de inicio agudo comunitaria, no complicada, con buena evolución.

20 de junio 2008: comenzó con dolor abdominal, vómitos y fiebre hasta 38°C que la mamá descendió con medidas físicas y pirazolónicos. Orina patológica. Ingresó al Hospital de Minas con diagnóstico de probable infección urinaria. Se le tomó muestra para urocultivo y hemocultivo, y se inició cefuroxime intravenoso por la intolerancia digestiva. A las 24 horas se le dio de alta con cefuroxime axetil por vía oral. En su domicilio la niña se mantuvo febril.

26 de junio: reingresó ante la persistencia de la fiebre. Se inició tratamiento con ceftriaxona y se logró la apirexia en 72 hs. momento en que se reinició cefuroxime axetil y se dio el alta domiciliaria. Urocultivo y hemocultivos estériles.

30 de junio: estando nuevamente febril, presentó episodio ictal que por su duración fue catalogado como estado de mal convulsivo. Se ingresó a la niña a cuidados intensivos donde se yuguló la crisis y se inició trata-

miento con difenilhidantoina recibiendo dosis carga y luego de mantenimiento. Se realizaron TAC de cráneo y senos faciales que fueron informadas como normales y punción lumbar enviándose estudio de LCR para cito químico, bacteriológico y virus que fueron normales. Hemograma y valoración metabólica normales. En apirexia y sin reiterar las crisis, se dio el alta a las 48 horas de internación en buenas condiciones. En la evolución se le realiza ambulatoriamente EEG informado como normal y el 21 de julio la madre suspendió la difenilhidantoina con dicho resultado.

23 de julio: habiéndose encontrado bien hasta ese momento, reapareció la hipertermia y en las siguientes 48 horas agregó regular estado general, erupción cutánea, maculo papulosa eritematosa, vesículas de contenido claro en cara y cuello que rápidamente se extendieron al resto del cuerpo, no respetando palmas ni plantas donde tenía importantes flictenas; edema cara y labios; ojos sin alteraciones.

Reingresó con diagnóstico inicial de síndrome de piel escaldada de probable etiología estafilocócica. Se realizó nueva valoración bacteriológica y general y se iniciaron clindamicina y vancomicina.

En la evolución extendió las lesiones que comprometían entre el 25 y 30% de la superficie corporal, a nivel de cara y bucofaringe, de tipo ulcerativo, exten-

sas y sangrantes que comprometían los labios que estaban fisurados (Fig. 1 y 2). A nivel anal presentaba lesiones similares y en el tronco y miembros tenía flictenas con desprendimiento de epidermis. (Fig. 3).

No presentaba alteraciones a nivel ocular. Se decidió su traslado a cuidados intensivos donde se planteó el diagnóstico de SSJ-NET. Se suspendieron los antibióticos, se mantuvo analgesia con fentanilo en forma intravenosa continua, se apoyó nutricionalmente por vía enteral en gastroclisis continua y se realizaron las curaciones en conjunto con cirujano plástico, en base a agua superoxidada y sulfadiazina argéntica. Durante la internación se mantuvo fisioterapia respiratoria y general, además de apoyo psicológico a la paciente y su familia.

De la paraclínica realizada, la PCR se mantuvo elevada durante gran parte de la evolución, siendo el resto de los reactantes de fase aguda normales. Desde el punto de vista hidroelectrolítico, renal y hepático no presentó alteraciones. La evolución fue buena, al alta habían mejorado francamente las lesiones de mucosa yugal pudiendo alimentarse con dieta blanda y habían reepitelizado la mayoría de las lesiones de piel, pudiéndose retirar la sonda vesical que se había colocado por las extensas lesiones anales y perineales (Figura 4) a lo que se sumaron los globos vesicales vinculados a la medicación analgésica utilizada. Se mantuvo febril 2 semanas, reali-

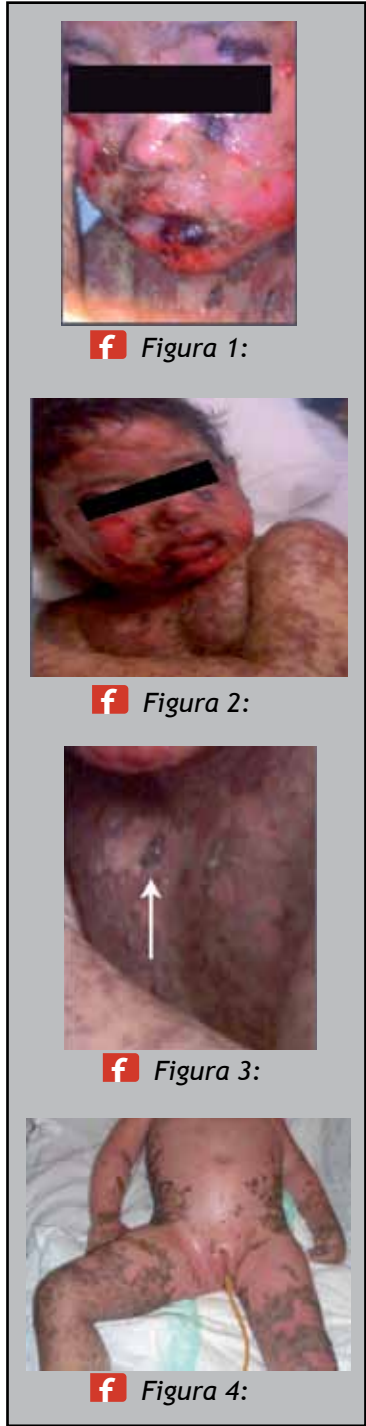
zándose hemocultivos seriados, hemograma, PCR y exudados de las áreas comprometidas, que fueron negativos, manteniéndose sin antibióticos.

3. Caso 2:

Sexo masculino, 3 años, raza blanca, procedente de Maldonado, con antecedentes familiares de convulsiones. Embarazo y parto normales. Término. Sin patología perinatal. Correctamente alimentado, bien inmunizado. Buen crecimiento y desarrollo. Controlado por pediatra. Antecedentes personales patológicos: febrero de 2008, convulsión febril. EEG normal. Valorado por neuropediatra se dejó sin medicación.

En el mes de mayo, coincidiendo con infecciones respiratorias de etiología presumiblemente viral, reiteró 3 episodios convulsivos por lo que se lo internó. Valorado por neuropediatra se inició fenobarbital a dosis habituales.

A los 15 días de iniciada la medicación, la mamá consultó al notarlo irritable, febril, con erupción cutánea de tipo escarlatiniforme y odinofagia. Se realizó test pack que fue positivo, pero teniendo en cuenta la irritabilidad y el eritema conjuntival ingresó con diagnóstico presuntivo de enfermedad de Kawasaki. En ese momento estaba recibiendo fenobarbital que se venía disminuyendo por lo que se interpretó como un efecto paradójico del fármaco (inquietud psicomotriz), habiéndose agregado en conjunto con neuropediatra tratante primidona que se venía aumentando en forma progresiva. En puerta se solicitó: hemograma que fue normal en las tres series; PCR elevada; ecocardi-



f Figura 1:

f Figura 2:

f Figura 3:

f Figura 4:

grama que fue informado como normal (buscando lesiones aneurismáticas de las coronarias). Se inició inmunoglobulina endovenosa y tratamiento antibiótico con ceftriaxona a dosis habituales.

Permaneció en el área de internación de puerta, esperando el ingreso a sala. A las 24 horas persistía febril y la erupción que inicialmente se interpretó como escarlatiniforme, se hizo maculo papulosa manteniéndose eritematosa y aparecieron vesículas en cara y cuello que se extendieron al resto del cuerpo, comprometiendo la boca, con labios que estaban agrietados y sangrantes, palmas y plantas, donde tenía grandes flictenas. Importante irritación conjuntival y fotofobia.

Ingresó a UCI con diagnóstico de SSJ. Se suspendieron fenobarbital y primidona, se completó tratamiento con ceftriaxona (exudado confirmó infección estreptocócica), se inició analgesia que por la intensidad del dolor fue en forma continua con fentanilo endovenoso, se apoyó nutricionalmente por vía enteral en gastroclisis continua y se realizaron las curaciones en conjunto con cirujano plástico, en base a agua superoxidizada y sulfadiacina argéntica.

De la paraclínica la PCR se mantuvo elevada, siendo el resto de los reactantes de fase aguda normales. Desde el punto de vista hidroelectrolítico, renal y hepático no presentó alteraciones. El compromiso oftalmológico era

grave. Se realizó tratamiento en conjunto con oftalmólogo incluyendo la debridación de corneas. Presentó úlcera de córnea bilateral con muy buena evolución. (Fig. 5). Durante la internación se realizó fisioterapia respiratoria y general, además de apoyo psicológico al niño y su familia. La evolución fue buena. La hipertermia se mantuvo durante 14 días, sin modificarse durante el tratamiento antibiótico que duró 7 días, ni luego de finalizado el mismo. Se realizaron hemocultivos seriados, hemograma, PCR y exudados de las áreas comprometidas, que fueron siempre negativos. La duración total de la internación fue de 20 días. Al alta habían mejorado francamente las lesiones de mucosa yugal, manteniendo lesiones labiales que no le impedían la alimentación, con reepitelización de las lesiones cutáneas (Figura 6) e iban hacia la franca mejoría las alteraciones oftalmológicas que preocuparon mucho al equipo asistencial.



f **Figura 5:** Imagen de archivo. No corresponde al paciente, pero permite ver las lesiones descritas



f **Figura 6:**

4. Caso 3:

Sexo femenino, 2 años, raza blanca, procedente de zona rural de Maldonado, sin antecedentes familiares a destacar. Embarazo y parto normales. Término. Sin patología perinatal. Disalimentada. Incompletamente inmunizada. Buen crecimiento y desarrollo. Controlado por pediatra.

Antecedentes personales patológicos:

18 de diciembre 2008: cursando angina pultácea con fiebre elevada, presentó convulsión, siendo trasladada por su mamá en moto al Centro Asistencial a donde llega soporosa. EEG normal. Valorada por neuropediatra indicó fenobarbital. Se dio el alta a domicilio a las 12 horas con amoxicilina vía oral en dosis habituales.

Pasó bien, entrando en apirexia a las 48 horas, con buena evolución.

30 de diciembre: a los 12 días de esa primera consulta, comenzó con fiebre de hasta 39° y erupción morbiliforme en cara que rápidamente se extendió al resto del cuerpo, pruriginosa, que no deja espacios de piel sana. Importante adinamia y astenia. Consultó en el Hospital donde con dudas diagnósticas se le realizó: test pack que fue negativo, hemograma, PCR, VES y funcional hepático que fueron normales. Paul Bunnell negativo. Se tomaron muestras para hemocultivos y se inició ceftriaxona intra-

venosa a dosis habituales, ingresando a sala de internación.

En la evolución de las siguientes 12 horas se agravó su estado general, presentándose irritable, con edema de cara y párpados, conjuntivas rojas, fotofobia intensa, labios agrietados, sangrantes, lesiones vesiculosas que se rompen fácilmente en boca (Fig. 7,8) y en el cuerpo, que se van extendiendo a medida que avanzan las horas, comprometiendo palmas y plantas.

Se decidió el traslado a UCI, con diagnóstico de SSJ-NET. Al ingreso se suspendió el fenobarbital, manteniéndose la ceftriaxona en espera del resultado de los cultivos que le habían sido realizados y se inició además de la reposición correspondiente con Suero Ringer Lactato, inmunoglobulinas. Al momento del examen presentaba lesiones extensas que ocupaban más del 30% de la superficie corporal, con vesículas que se habían roto e importante exudación compromiso ocular con eritema, edema, fotofobia intensa, se agregó compromiso de mucosa genital y anal. Empapaba las sábanas estériles que se le habían colocado por las importantes lesiones. Por indicación del cirujano plástico se lavó con agua superoxidada y se cubrió totalmente con duoderm. Desde el punto de vista respiratorio, saturación 91% sin O₂, con diagnóstico de insuficiencia respiratoria, se coloca O₂ mediante cánula nasal lo que lo hace mejorar. Se encontraba polipneica, con tos catarral y a la auscultación un síndrome canalicular bi-

lateral, asimetría auscultatoria con hipoventilación izquierda. Se realizó RXTX que confirma atelectasia total izquierda. Más allá de la fisioterapia e intentando evitar la necesidad de ventilación invasiva (AVM), teniendo en cuenta que la colocación de una interfase para ventilación no invasiva se dificultaba por las lesiones de cara, con los riesgos que esto implicaba, se decidió realizar broncoaspiración, lográndose re ventilar el pulmón izquierdo.

A las 48 horas y con hemocultivos negativos, se suspendió ceftriaxona. A los 10 días del ingreso se comenzaron las limpiezas quirúrgicas, lavándose con clorión y colocándose sulfadiacina argéntica. Se realizaron tomas para bacteriología y en una de ellas los cultivos fueron positivos para *Pseudomona aeruginosa* y levaduras que también cultivó en sangre.

Nos planteamos por la situación que no era simplemente una bacteriemia sino que estábamos ante una sepsis a punto de partida de las lesiones de piel, que aumentaban el riesgo de morbimortalidad. No tenía compromiso clínico ni funcional de otros parénquimas. Toleraba la alimentación enteral. No tenía plaquetopenia en el hemograma pese a lo que se realizó la búsqueda de micosis sistémica (fondo de ojo y ecografía renal que fueron normales para esos hallazgos específicos). Se realizó tratamiento antibiótico y antifúngico de acuerdo a los hallazgos bacteriológicos. Des-

de el punto de vista oftalmológico presentó edema de córnea, ulceración de la misma y descamación conjuntival. Se mantuvo con fiebre durante 25 días. El alta fue a los 48 días de internación, en buenas condiciones y sin secuelas.



f Figura 6:



f Figura 7:

5. Comentarios

La primera descripción del SSJ data del año 1922, cuando los doctores Stevens y Johnson (quienes dan nombre al síndrome), la realizan en 2 niños de 7 y 8 años que presentaban fiebre, conjuntivitis, estomatitis y exantema generalizado⁹. Sin embargo es Lyell quien en 1956 refiere una forma especial, más grave por la extensión del exantema, con un signo característico que es el despegamiento de amplias zonas epidérmicas que dejan erosiones exudativas que lleva a la mortalidad en un 30% de los casos. Esto se

conoce como NET¹⁰, Necrólisis Epidérmica Tóxica.

La Necrólisis Epidérmica Tóxica y el Síndrome de Stevens-Johnson, son la misma enfermedad con diferentes grados de severidad. Esto ha motivado a que algunos autores las unifiquen bajo el término Necrosis epidérmica aguda diseminada o Necrólisis exantemática¹¹.

En pediatría se presentan como reacciones cutáneas graves, tal cual vimos en los casos presentados, pero puede ocurrir a cualquier edad, presentándose en adultos las formas más extensas y graves (NET), entre los 46 y 63 años y las formas más leves (SSJ) alrededor de los 25 años⁴.

En estos niños existía el antecedente del tratamiento con anti-comiciales (fenobarbital y difenilhidantoina) con una latencia de hasta 1 mes hasta el comienzo del período prodrómico que precedió a la erupción característica. Este período inicial con fiebre, decaimiento, cefaleas, mialgias, dolores articulares, odinofagia y tos, puede ser interpretado como de cualquier otra etiología y no vincularse con una reacción adversa a medicamentos. Esto fue lo que sucedió en estos casos en los que se mantuvo el fármaco, salvo en uno de ellos en que fue suspendido por la madre, por decisión propia y teniendo el resultado del EEG normal. Luego comienza la erupción que es característica, como lo fue en estos pacientes, comprometiendo áreas extensas que incluían boca, ano, palmas

y plantas y que estuvo en los 3 casos entre el 10% y el 30% del cuerpo, intermedia entre el SSJ y la NET. Esta erupción comienza con lesiones eritematosas, maculo papulosas en cara y tronco, que se extienden rápidamente a los miembros, presentando un centro más oscuro (en diana) y la formación de flictenas que traducen la necrosis de la epidermis que se separa de la dermis (signo de Nikolsky). Los tres ingresaron a UCI en un período de tiempo breve entre uno y otro. Pese a la gravedad de las lesiones y a la complicación respiratoria mecánica (atelectasia) del último de los casos presentados, ninguno requirió soporte ventilatorio. El manejo interdisciplinario fue fundamental y favoreció la buena evolución en todos los casos no teniendo fallecimientos.

El tratamiento con Inmunoglobulinas fue utilizado en los tres precozmente. Los antibióticos se indicaron únicamente cuando la bacteriología así lo justificó, siendo estricto el control desde el punto de vista infeccioso, sobre todo teniendo en cuenta lo prolongado del cuadro febril en todos los casos y los reactantes de fase aguda que se mantuvieron elevados durante 2 semanas. El manejo de la piel, en conjunto con cirujano plástico, y la labor de enfermería en los cuidados de la misma y de las lesiones bucales, fueron fundamentales, así como también el control oftalmológico precoz y el tratamiento agresivo con el desprendimiento de las membranas que presentaron 2 de ellos. El soporte nutri-

cional se inició en forma trófica y rápidamente se aumentó hasta lograr todo el aporte por vía enteral, suficiente desde el punto de vista calórico nutricional, lo que permitió no tener que recurrir a la nutrición parenteral que hubiese determinado otro riesgo para estos niños.

No es posible predecir con certeza absoluta los efectos adversos de los tratamientos con medicamentos, ya que todos ellos suponen un compromiso entre los beneficios y los probables daños que pueden reducirse asegurando la buena calidad, la seguridad y eficacia del medicamento, la correcta prescripción y el uso racional. Sin embargo, en el caso de la enfermedad que nos atañe, la prevención no es posible.

La OMS¹ fomenta la seguridad de los medicamentos a través de su Programa de Vigilancia Farmacéutica Internacional que comenzó a funcionar en la década de los 60. Uruguay no ha sido ajeno a esta preocupación y desde el año 2006, el Ministerio de Salud Pública ha desarrollado el Sistema Nacional de Farmacovigilancia, quedando en manos de cada uno de los agentes sanitarios la responsabilidad notificar en forma espontánea las RAMs como única forma de saber qué es lo que está sucediendo en Uruguay, así como identificar factores de riesgo y fundamentalmente adoptar medidas de prevención¹².

Los autores de este artículo creemos que ante todo se debe cum-

plir siempre con el principio ético de beneficencia en todo aquello que el saber médico y la práctica nos permite, pero también estamos obligados a plantear que nos encontramos ante una reac-

ción adversa a fármacos cuando los pacientes tienen las características de los casos analizados.

El diagnóstico de sospecha y la suspensión de la medicación

son determinantes en la evolución, conjuntamente con el inicio de las medidas terapéuticas de sostén y la Inmunoglobulina. La denuncia deberá realizarse en todos los casos.

Conclusiones

La presentación de estos tres casos pediátricos, son el motivo de los autores para sensibilizar a los profesionales de la salud en general, sobre las reacciones adversas a medicamentos, siendo la manifestación cutánea que presentaron estos niños, una de las más graves.

Para poder diagnosticarlas debemos conocerlas, sabiendo que si pensamos en ellas precozmente, antes de la erupción, y actuamos coherentemente retirando el agente desencadenante e iniciando el tratamiento de sostén y la Inmunoglobulina, lograremos buenos resultados.

Es imprescindible el alto índice de sospecha. Ante enfermedades que cursan con erupción cutánea y mucosa, generalmente con fiebre (aunque ésta puede estar ausente), debe plantearse como diagnóstico diferencial una reacción adversa medicamentosa, aun cuando haya una latencia prolongada entre la introducción del fármaco y la aparición de los síntomas, que en estos casos es muy común.

Una vez más podemos afirmar que la fiebre no siempre se debe a una infección y que hay otras causas capaces de desencadenarla. Por más que estemos en la emergencia o en la urgencia, la historia clínica y el examen físico deben ser realizados de forma tal de llegar a un diagnóstico lo más certero posible.

La re exposición de ese paciente al posible agente está contraindicada debido a la gravedad del cuadro. Esto hay que explicárselo al mismo paciente si es un adulto o un niño que pueda comprenderlo, o a los padres del niño si no está en edad de comprender, debiendo quedar claramente documentado en la historia clínica, en lo posible, en la misma carátula.

Bibliografía

1. Organización Mundial de la Salud. Medicamentos: seguridad y reacciones adversas. Nota descriptiva N°293. Octubre de 2008. Disponible: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/es/index.html>
2. Fernández Busso N. Los efectos adversos y la calidad de atención. Estrategias para mejorar la seguridad de los pacientes pediátricos. Arch argent Pediatr 2004; 102 (5): 402-410
3. Gutiérrez S, Repetto M. Episodios adversos a medicamentos, detectados en dos servicios de internación pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell. Arch Pediatr Urug 2004; 75 (4): 307-315
4. Kuhn Córdova I, Ramírez Bouchan D, Gamboa Marrufo JD. Uso de inmunoglobulina intravenosa en el tratamiento de Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens- Johnson. An Pediatr (Barc) 2007; 67(1): 68-73
5. Crosi A, Borges González S, Estévez Carrizo F. Reacciones adversas medicamentosas graves: síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis epidérmica tóxica. Rev Med Uruguay 2004; 20: 172-177
6. Telechea H, Speranza N, Giachetto G, Pérez MC. Síndrome de Stevens Johnson: una enfermedad habitualmente producida por medicamentos. Arch Pediatr Urug 2008; 79 (3): 229-234
7. Forman R, Koren G, Shear N. Erythema Multiforme, Stevens - Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in Children. Drug Safety 2002; 25 (13): 965-972
8. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 1994, 331: 1272- 85
9. Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia. Report of two cases in children. Am J Dis Child 1922; 24: 526-33.
10. Lyell A. Toxic epidermal Necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. Br J Dermatol 1956; 68: 355-361 Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bjd.1956.68.issue-11/issue-toc>
11. García Doval I, Roujeau JC, Cruces Prado M. Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson: clasificación y actualidad terapéutica. Actas Dermosifilogr 2000, 91: 541-551
12. Ministerio Salud Pública. Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Notificación de Reacciones Adversas a Medicamentos. http://www.msp.gub.uy/uc_3831_1.html

PROGRAMAS Y MAESTRÍAS

► Facultad de Derecho

Maestría en:

- Gestión Humana*
- Derecho de la Empresa
- Derecho y Técnica Tributaria
- Derecho Administrativo Económico
- Integración y Comercio Internacional

Postgrado de:

- Derecho Penal Económico
- Derecho Tributario Internacional
- Derecho Procesal Aplicado

► Facultad de Ciencias Empresariales y Economía

Maestría en:

- Economía; Finanzas; Contabilidad y Técnica Tributaria*

Certificado en:

- Asesoramiento de Inversiones

► Facultad de Ingeniería

Programa de:

- Producción más Limpia

Cursos de:

- Especialización técnica en Producción más Limpia

► Facultad de Comunicación

Maestría en:

- Estudios Latinoamericanos*

► Centro de Ciencias Biomédicas

Maestría en:

- Medicina Familiar y Comunitaria
- Farmacología Clínica
- Especialización en Medicina de Emergencia*
- Especialización en Traumatología y Ortopedia
- Mastología*

► IEEM - Escuela de Negocios

Máster Profesional en:

- Dirección y Administración de Empresas (MBA Ejecutivo)
- Dirección de Empresas de Salud

Programa de:

- Alta Dirección
- Desarrollo Directivo
- Desarrollo Empresarial



UNIVERSIDAD DE
MONTEVIDEO

