Guía de abordaje y manejo inicial de los pacientes con sospecha de reacciones adversas a fármacos

Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología • Año 1 • Nº 1 • Marzo de 2020
Lugar de edición: Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

**Grupo de Trabajo de Reacciones Adversas a Fármacos
de la Sociedad Argentina de Dermatología**

SOCIEDAD ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA

GUÍA DE ABORDAJE Y MANEJO INICIAL DE LOS PACIENTES CON SOSPECHA DE REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS

DIRECTORA:
Dra. Ana Clara Torre

AUTORAS:
Dra. Isabel Hidalgo Parra
Dra. Marta Patricia La Forgia
Dra. Mónica Noguera
Dra. Rosa María Papale
Dra. Olga Gabriela Pérez
Dra. Julia Riganti
Dra. Ana Clara Torre
Dra. Agustina Zambernardi

* La directora y las autoras son miembros del:

GRUPO DE TRABAJO DE REACCIONES ADVERSAS A FÁRMACOS
SOCIEDAD ARGENTINA DE DERMATOLOGÍA

Este documento tiene el objetivo de acercar información actualizada y útil para el abordaje y manejo inicial de los pacientes con sospecha de reacciones adversas a fármacos.

Propietaria de la Guía:
Sociedad Argentina de Dermatología Asociación Civil (SAD)

Coordinación, Supervisión y Administración:
Sra. Andrea Rovelli. E-mail: consensos@sad.org.ar

Domicilio Legal de la publicación:
Av. Callao 852, 2º piso (C1023AAO), Ciudad Autónoma
de Buenos Aires, Argentina. Tel: (+54 11) 4815-4649 int 105.
www.sad.org.ar
Registro en la Dirección Nacional de Derecho de Autor: en trámite Registro de la marca "Guía de abordaje y manejo inicial de los pacientes con sospecha de reacciones adversas a fármacos" en el Instituto Nacional de la Propiedad Industrial (INPI): en trámite.

Editorial Comercial:
Sello Editorial Lugones® de Editorial Biotecnológica S.R.L.
Socio Gerente: Facundo Lugones.
Jefa de Redacción: Lic. María Fernanda Cristoforetti.
Av. Curapaligüe 202, 9° B (1406) Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Tel.: (5411) 4632-0701/4634-1481. E-mail: administracion@lugones.com.ar
www.lugoneseditorial.com.ar

Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Dermatología (2019-2021)

PRESIDENTE:
Dr. Ariel Bernardo Sehtman

VICEPRESIDENTA:
Dra. Silvia Elena Costantini

SECRETARIA GENERAL:
Dra. Alicia Cannavó

PROSECRETARIA GENERAL:
Dra. Carolina María Ledesma

SECRETARIA CIENTÍFICA:
Dra. Ana Clara Torre

PROSECRETARIO CIENTÍFICO:
Dr. Mario Bittar

TESORERO:
Dr. Alberto Velasco

PROTESORERO:
Dr. Leandro Enrique Perrotat

SECRETARIA DE ACTAS:
Dra. Ada Matilde Vaccarezza

VOCALES TITULARES:
Dra. María Alejandra Crespo
Dra. Silvina González
Dr. Diego Martín Loriente
Dra. María Victoria Itatí Cordo
Dr. Matías Federico Stringa
Dr. Claudio Greco

VOCALES SUPLENTES:
Dra. María Cecilia Madeo
Dra. Ana Virginia Tettamanti
Dr. Horacio Néstor Graffigna
Dr. Santiago Cheli
Dr. Ramón Fernández Bussy (h)

ÓRGANO DE FISCALIZACIÓN
TITULARES:
Dra. Mirta Fortino
Dr. Julio Gil
Dr. Marcelo Gabriel Label

SUPLENTES:
Dra. Beatriz Rosa del Valle Gómez
Dra. Rosana Lago

SECCIONES
Coordinadoras:
Dra. Alejandra Crespo
Dra. Carolina Ledesma
Dra. Cristina Pascutto

PRESIDENTES DE SECCIONES
Sección Bahía Blanca
Dr. Jorge Turienzo
Sección Bonaerense
Dr. Hernando Lemaggio Blassi
Sección Catamarca
Dr. Sebastián Colombo
Sección Chaco
Dra. Indiana Belotti
Sección Comahue
Dra. María Belén Alcaraz
Sección Córdoba
Dr. Leandro Perrotat
Sección Corrientes
Dra. Gladys Cristina Soto
Sección Jujuy
Dra. María Cristina García
Sección La Plata
Dra. Mara I. Ivanov
Sección Litoral
Dra. Marcela Orduna
Sección Mar del Plata
Dra. Anabel A. Manzone
Sección Mendoza
Dra. Sonia Rodríguez Saá
Sección Misiones
Dra. M. Gabriela González Campos
Sección NECH
(Noreste de Chubut)
Dra. Diana Rubio
Sección Rosario
Dr. Gabriel Salerni
Sección Salta
Dra. Elizabeth Farjat
Sección San Juan
Dr. Armando Gonzalo Campos
Sección San Luis
Dra. Sandra Ponce
Sección Santiago del Estero
Dra. Alicia Alejandra Zarba
Sección Tucumán
Dra. Beatriz Gómez

COORDINADORES DE CURSOS,
CONGRESOS Y CONSENSOS:
Dr. Mario Bittar
Dra. Lucila Donatti
Dra. Lilian Fossati
Dra. Ana Clara Torre

Sociedad Argentina de Dermatología. Av. Callao 852, 7° A (C1023AAO), Ciudad de Buenos Aires, Argentina. Tel.: (011) 4814-4915/4916; 4815-4649. E-mail: sad@sad.org.ar
www.sad.org.ar

CONTENIDO

Glosario de abreviaturas y acrónimos 2
¿Qué es una farmacodermia o reacción adversa cutáneo mucosa por un fármaco? 3
¿Por qué se producen las farmacodermias? 3
¿Cómo se manifiestan las farmacodermias? 3
¿Cómo abordamos de forma ordenada al paciente con sospecha de farmacodermia, para poder distinguir de cuál se trata e instaurar un tratamiento adecuado? 4
Paso 1: Interrogatorio completo y detallado 4
Paso 2: Examen físico completo 4
Paso 3: Pensar en los diagnósticos alternativos que resultan diferenciales de una posible farmacodermia 5
Paso 4: Solicitar los estudios complementarios que permitan distinguir los distintos tipo de farmacodermias entre sí y éstas de otros cuadros que pueden parecerse. 5
Paso 5: Interpretación de lo recabado en el interrogatorio, los hallazgos del examen clínico y los resultados del laboratorio. 5
Exantemas inducidos por fármacos 6
Urticaria inducida por fármacos 6
¿Qué tratamiento debo indicar en las farmacodermias simples o no complicadas? 6
¿Qué debo hacer cuando sospecho una farmacodermia grave o complicada? 6
Tabla 1. Reacciones Adversas a Medicamentos B - Clasificación 7
Tabla 2. Signos de gravedad mucocutáneos 8
Referencias: 8

GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

AIF: Anafilaxia Inducida por fármacos.

DRESS: Reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos.

IF: Inmunofluorescencia.

NET: Necrólisis epidérmica tóxica.

PEGA: Pustulosis exantemática generalizada y aguda.

SSJ: Síndrome de Stevens Johnson.

¿QUÉ ES UNA FARMACODERMIA O REACCIÓN ADVERSA CUTÁNEO MUCOSA POR UN FÁRMACO?

Es todo aquel **efecto perjudicial o indeseado que afecta a la piel, a las mucosas y/o anexos, que aparece luego del uso de un fármaco a dosis de profilaxis, diagnóstico o tratamiento**. La Organización Mundial de la Salud estima que las farmacodermias constituyen un 15% de todas de las reacciones adversas a fármacos. Ocurren en el 5 al 10% de todos los tratamientos farmacológicos de cualquier tipo entre los pacientes ambulatorios, y el número es aún mayor entre los pacientes hospitalizados.[1,2]

¿POR QUÉ SE PRODUCEN LAS FARMACODERMIAS?

Se producen por distintos mecanismos y en base a esto se clasifican en dos tipos. Las **reacciones previsibles o de tipo A** se producen por la **acción del fármaco mediante los mismos mecanismos por los cuales cumple su efecto terapéutico.** Son las más frecuentes (85 a 90% de las farmacodermias), pueden tener relación con la dosis de la droga, suelen ser predecibles, comprenden los efectos colaterales y las interacciones con otros fármacos.

Las **reacciones imprevisibles o tipo B** son desencadenadas por **enzimopatías, desequilibrios de citoquinas o mediadores de la inflamación, degranulación no específica de mastocitos y distintos mecanismos de hipersensibilidad.** Dentro de estos últimos, los más frecuentes son aquellos mediados por IgE (tipo I) o por células T (tipo IV); o aquellos que pueden ser explicados por el concepto de hapteno/ pro-hapteno y/ o por la interacción directa de los fármacos con receptores inmunológicos (concept P-i). Comprenden alrededor del 10 a 15% de las farmacodermias.[3] No suelen tener relación con la dosis de la droga, dependen de la susceptibilidad del paciente por lo que no se las puede predecir conociendo la acción del fármaco y se presentan con una demora evocadora previa variable.

¿CÓMO SE MANIFIESTAN LAS FARMACODERMIAS?

Las reacciones adversas de tipo A manifiestan el mecanismo de acción del fármaco y por esto suelen ser previsibles. Pueden ser agudas, subagudas o crónicas, y su presentación clínica es variada y proteiforme. La alopecia universal por quimioterápicos oncológicos tradicionales y la hiperpigmentación cutáneo-faneral por cloroquina son dos ejemplos que ilustran este tipo de farmacodermias.[4] En la mayor parte de los pacientes, son sencillas de reconocer y tratar. Dentro de este grupo, es interesante mencionar los efectos adversos cutáneos ocasionados por tratamientos moleculares oncológicos. Estas drogas están diseñadas para tener una especificidad mayor que la quimioterapia tradicional al actuar sobre un blanco molecular, y la mayoría de las reacciones adversas cutáneas que ocasionan pueden explicarse por el mecanismo de acción de las mismas. El desarrollo de queratoacantomas eruptivos en pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de BRAF (vemurafenib) o la erupción papulopustulosa desencadenada en un 80 % de los pacientes tratados con inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (cetuximab, erlotinib) son ejemplos a considerar.[5,6]

La presentación clínica de las reacciones imprevisibles, idiosincráticas o tipo B está relacionada con diversos factores que se presentan de forma simultánea o sucesiva tales como el fármaco desencadenante en sí, el perfil genético del paciente y el mecanismo de hipersensibilidad que se ha puesto en marcha. Se manifiestan de forma variable con cuadros que pueden ser leves, de moderada gravedad e incluso comprometer la vida (Tabla 1). Dentro de éstos, los exantemas simples y la urticaria son los más frecuentes, comprenden 90 a 95% de los casos y suelen ser cuadros leves.[7] De forma menos frecuentes, los pacientes pueden desarrollar cuadros graves como **anafilaxia, reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), Síndrome de Stevens Johnson/necrolisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática aguda generalizada o eritrodermia, entre otros**.

Dado que las manifestaciones cutáneas iniciales de todos estos cuadros pueden ser

similares o presentar superposición de síntomas y signos, la distinción entre los mismos se basa en la demora evocadora que presentan y sus manifestaciones clínicas cutáneo mucosas y sistémicas, junto a los hallazgos de los estudios complementarios.

Es por esa razón que, desde la práctica clínica, es útil contar con un algoritmo de abordaje que permita realizar un diagnóstico correcto e instaurar el tratamiento apropiado para cada caso. **Swanson y colaboradores, proponen diferenciar a las farmacodermias de tipo B de acuerdo a las características del compromiso cutáneo, la presencia de compromiso sistémico y los hallazgos de los estudios complementarios; en dos cuadros 1) simples o no complicados y 2) graves o complicados.**[7]

¿CÓMO ABORDAMOS DE FORMA ORDENADA AL PACIENTE CON SOSPECHA DE FARMACODERMIA PARA DISTINGUIR DE CUÁL SE TRATA E INSTAURAR UN TRATAMIENTO ADECUADO?

Ante la sospecha de una farmacodermia, a fin de brindar tratamiento, el primer objetivo es diferenciar si se trata de una **respuesta tipo A o B.** A estas últimas a su vez, de acuerdo a las características del compromiso cutáneo/mucoso, el compromiso sistémico y los estudios complementarios se las divide en **1) simples o no complicadas y 2) graves o complicadas.**[7] **Debido a que en estas últimas es mandatario suspender el fármaco sospechoso de inmediato es imprescindible contar con una guía de abordaje rápida y eficaz.**

PASO 1: INTERROGATORIO COMPLETO Y DETALLADO

Tiene por objetivo identificar el posible desencadenante y por lo tanto descartar cualquier otra posible causa no farmacológica (infecciones, síndromes paraneoplásicos o autoinmunes idiopáticos).

- Preguntar por todos los fármacos que ha incorporado el paciente en los últimos 3 meses antes de la consulta, y establecer la relación cronológica entre el inicio de cada fármaco y el desarrollo del cuadro. Cada reacción adversa suele presentarse con una demora evocadora particular (tiempo que transcurre entre el inicio del fármaco y la aparición de síntomas y/o signos), y documentarlo de forma correcta es clave para diferenciar los cuadros entre sí.
- Cuadro clínico que motivó el uso de los fármacos.
- Historia de reacciones previas a otros fármacos (consultar por antecedentes personales y familiares de reacciones adversas a fármacos).
- Comorbilidades del paciente.
- Cuadro clínico que motiva la consulta: inicio y evolución de las lesiones cutáneas, síntomas cutáneos (prurito, ardor, dolor), síntomas sistémicos (fiebre, astenia, odinofagia, tos, disnea, dolor abdominal, diarrea).

  En esta instancia, es útil la construcción de líneas de tiempo marcando la cronología de los hechos para identificar el posible mecanismo y desencadenante, principalmente en pacientes polimedicados. También son útiles las escalas de valoración de imputabilidad del fármaco sospechoso en estos pacientes (por ejemplo, la escala de Naranjo)[8].

PASO 2: EXAMEN FÍSICO COMPLETO

- **Examinar** al paciente sin ropa y recostado para poder observar **la piel en su totalidad**. Prestar atención a las mucosas (oral, conjuntival, genital), palmas y plantas.
- Registrar la temperatura corporal.
- Realizar un **examen físico completo** para detectar signos de compromiso sistémico.
- Palpar todos los **territorios ganglionares** en busca de adenopatías.
- Buscar **signos/síntomas mucocutáneos de relevancia o alarma** (**para lo que resulta útil clasificarlos desde mayor gravedad ***, a menor gravedad*):**
  - Edema facial **.
  - Lesiones purpúricas**.
  - Lesiones en dianas o blanco de tiro (típicas o atípicas)*.

- Lesiones en mucosas**.
- Ampollas***.
- Pústulas**.
- Eritrodermia***.
- Dolor cutáneo/ Ardor***.
- Signo de Nikolsky***.

PASO 3: PENSAR EN LOS DIAGNÓSTICOS ALTERNATIVOS QUE RESULTAN DIFERENCIALES DE UNA POSIBLE FARMACODERMIA

De acuerdo a lo recabado en el interrogatorio y los hallazgos semiológicos, en cada paciente se considerarán distintos diagnósticos diferenciales. A continuación se listan algunos de los cuadros en los que debemos pensar cuando abordamos estos casos.

- Exantemas virales (HIV, Parvovirus, HHV-6, HHV-7, CMV, Epstein-Barr).
- Sífilis secundaria.
- Síndrome estafilocócico de la piel escaldada.
- Vasculitis.
- Síndrome de Kawasaki.
- Enfermedad de Still.
- Colagenopatías.
- Enfermedad ampollar autoinmune.
- Enfermedad de injerto contra huésped.
- Síndromes paraneoplásicos.

PASO 4: SOLICITAR LOS ESTUDIOS COMPLEMENTARIOS QUE PERMITAN DISTINGUIR LOS DISTINTOS TIPO DE FARMACODERMIAS ENTRE SÍ Y ÉSTAS DE OTROS CUADROS QUE PUEDEN PARECERSE.

En todos los casos se sugiere solicitar un laboratorio que permita identificar el compromiso sistémico subclínico que puede acompañar a las farmacodermias.

- Hemograma con fórmula y plaquetas.
- Glucemia.
- Uremia y creatininemia.
- Bilirrubina total y fraccionada, TGO, TGP, FAL.
- Orina completa.

En aquellos casos en los cuales se consideren otros diagnósticos diferenciales se podrán solicitar:

- FAN.
- Elisa para HIV.
- VDRL cuantitativa.
- Hemocultivos (si el paciente se encuentra febril).

PASO 5: INTERPRETACIÓN DE LO RECABADO EN EL INTERROGATORIO, LOS HALLAZGOS DEL EXAMEN CLÍNICO Y LOS RESULTADOS DEL LABORATORIO.

De sospechar una **reacción tipo A**, la decisión de continuar con el fármaco dependerá de la valoración individual de la relación **riesgo/beneficio**.

De sospecharse una **reacción tipo B,** de acuerdo a los hallazgos, entenderemos que estamos frente a un cuadro de farmacodermia s**imple o no complicadas** cuando nuestro paciente se encuentre en **buen estado general, NO presente fiebre o síntomas sistémicos, tenga compromiso cutáneo sin signos de gravedad y en cuyo laboratorio NO haya evidencia de afección de otros órganos**. En ocasiones, estos casos pueden presentar leucocitosis y/o eosinofilia leves. Dentro de este tipo de farmacodermias se encuentran los exantemas simples por fármacos y la urticaria por fármacos.

EXANTEMAS INDUCIDOS POR FÁRMACOS

Los exantemas simples por fármacos aparecen luego de una demora evocadora de 7 a 14 días en aquellos casos en los cuales se presentan ante la primera exposición, mientras que en aquellos pacientes que han estado previamente expuestos esta puede ser menor (12 a 24 horas).

Se caracterizan por una **erupción** que se presenta como máculas y pápulas eritematosas, de forma y tamaño variable, pruriginosas, simétricas, localizadas en el tronco y/o las extremidades. El *rash* suele adoptar un patrón morbiliforme, pero puede ser rubeoliforme, escarlatiniforme o eccematoso. Las mucosas suelen estar respetadas. Los estudios de laboratorio pueden evidenciar leucocitosis y/o eosinofilia leves, sin otras alteraciones.[7]

URTICARIA INDUCIDA POR FÁRMACOS

La urticaria y el angioedema se presentan de forma rápida luego de la exposición a un fármaco. La demora evocadora suele variar según la vía de administración. Cuando se administra por vía oral, ésta oscila de minutos hasta 1 hora, mientras que cuando se aplica por vía endovenosa, los síntomas pueden demorar segundos o minutos. Estos cuadros se observan con frecuencia por el uso de AINEs.

Se caracteriza por pápulas y placas, eritematoedematosas, de forma y tamaño variables, muy pruriginosas y evanescentes, es decir que cada lesión individual dura menos de 24 hs.[4] En la mitad de los pacientes puede observarse también **angioedema**, el cual se produce por edema profundo que compromete la dermis y el tejido celular subcutáneo, y se presenta como tumefacción o deformidad que puede comprometer el rostro (párpados, labios, pabellones auriculares), pero también cualquier otra área corporal y también afectar la mucosa oral, laríngea o faríngea. La urticaria y el angioedema inducidos por fármacos, deben ser diferenciados de la anafilaxia. (Ver Guía II)

¿QUÉ TRATAMIENTO DEBO INDICAR EN LAS FARMACODERMIAS SIMPLES O NO COMPLICADAS?

Ante un cuadro clínico compatible con farmacodermia la PRIMERA medida es suspender él o los fármacos sospechosos. En las farmacodermias simples o no complicadas se recomienda realizar tratamiento sintomático con humectantes, corticoides tópicos y antihistamínicos sistémicos de acuerdo a cada caso en particular. En la mayor parte de los casos, los pacientes evolucionan **favorablemente** con resolución del cuadro luego de la suspensión del fármaco responsable, en el transcurso de una a dos semanas. Se sugiere realizar un control clínico 7 a 14 días después de la primera consulta y dar pautas de alarma ante la progresión del cuadro (mencionar la aparición de lesiones que revisten gravedad y el aumento de la extensión de las preexistentes).

Pero, si nuestro paciente presenta **fiebre o síntomas sistémicos, y/o signos de gravedad mucocutáneos** (Tabla 2), **y/o hallazgos de laboratorio que muestran la afección de otros órganos**, debemos considerar que se trata de una **farmacodermia grave o complicada.**[7] Estas reacciones son mucho menos frecuentes (2 a 5%) y comprenden un grupo amplio de patologías, las cuales pueden manifestarse con cuadros sencillos de distinguir entre sí, aunque en ocasiones su forma de presentación puede ser inespecífica en etapas iniciales.

¿QUÉ DEBO HACER CUANDO SOSPECHO UNA FARMACODERMIA GRAVE O COMPLICADA?

1. Ante un cuadro clínico compatible con farmacodermia grave la primera medida es **suspender él o los fármacos sospechosos**, en todos los casos.

2. Resulta conveniente ***internar al paciente*** y realizar una evaluación clínica.

3. Solicitar ***estudios complementarios*** *(además de la rutina básica antes expuesta)* que permitan evaluar la presencia y magnitud de compromiso sistémico, y valorar diagnósticos diferenciales:

- Hemograma con plaquetas.
- Hepatograma.
- Uremia y creatininemia.
- Glucemia.
- Ionograma sérico.
- Orina completa.
- FAN.
- Ferritina.
- LDH.
- CPK.
- Hemocultivos.
- Elisa para HIV.
- VDRL cuantitativa.
- ECG.
- Radiografía de tórax frente y perfil.

De acuerdo a los hallazgos clínicos, pueden requerirse otros estudios por imágenes.

Se sugiere realizar ***biopsias de piel*** para estudio histológico en todos los casos y en aquellos pacientes que evidencian ampollas al examen clínico, es recomendable realizarles inmunofluorescencia directa en piel sana perilesional. La biopsia permitirá confirmar la sospecha diagnóstica, discernir entre los distintos tipos de reacciones adversas graves y establecer diagnóstico diferencial con otras patologías (enfermedades ampollares autoinmunes, colagenopatías, vasculitis), así como justificar los cambios ante futuras indicaciones terapéuticas.

En la mayor parte de los pacientes, de acuerdo a los hallazgos clínicos y a los resultados de los estudios complementarios solicitados, deberíamos estar en condiciones de poder **distinguir qué tipo de farmacodermia grave** tiene el paciente, para poder realizar los controles oportunos, prever la evolución en cada caso y decidir el tratamiento adecuado (Ver Guías II).

Tabla 1. Reacciones adversas a medicamentos B – Clasificación.

Reacciones Adversas a Medicamentos B - Clasificación			
Severas	Inmediatas		Shock anafiláctico.
			Síndrome de hombros rojos (SHRV).
	Retardadas	Exfoliativas	SSJ – NET.
		No Exfoliativas	DRESS / DHIS.
			PEGA (hay formas localizadas: ALEP)*.
Moderadas			Urticaria.
			Vasculitis.
			Eritema Multiforme (EM).
			Fotoalérgicas.
			TAILS (Lupus Like por anti-TNF)
Leves			Exantemas Máculo-Papulares.
			Sínd. Intertriginoso y Flexural (SDRIFE).
			Erupción fija: Mácula localizada o extendida Ampolla localizada o extendida

*JAAD Case Reports , **2018**: 4 (7): 645 – 647.

Tabla 2. Signos de gravedad mucocutáneos.

Edema facial
Lesiones purpúricas
Lesiones en diana o blanco de tiro (típicas o atípicas)
Lesiones en mucosas
Ampollas
Pústulas
Eritrodermia
Dolor cutáneo
Signo de Nikolsky

REFERENCIAS

1. Organización Mundial de la Salud. "Vigilancia farmacológica Internacional. Función del Hospital". Serie de informes teóricos, 1969; 425. Ginebra
2. Martín R, Marcano M, Sardi J et ál. Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos. Dermatología Venezolana 2008; 46:18-23
3. Zambernardi A, Label M. Cutaneous Adverse Drug Reactions: How to Identify the Trigger. Actas Dermosifiliogr. 2018;109:699-707.
4. Valeyrie-Allanore L, Sassolas B, Roujeau JC. Drug-induced skin, nail and hair disorders. Drug Saf 2007; 30(11):1011-30
5. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, et ál. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part I: Inhibitors of the cellular membrane. J Am Acad Dermatol. 2015;72:203-18
6. Macdonald JB, Macdonald B, Golitz LE, et ál. Cutaneous adverse effects of targeted therapies: Part II: Inhibitors of intracellular molecular signaling pathways. J Am Acad Dermatol. 2015;72:221-36
7. Swanson L, Colven RM. Approach to the Patient with a Suspected Cutaneous Adverse Drug Reaction. Med Clin North Am. 2015;99:1337-48.
8. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., Sandor P. et ál. A method for estimating the probability of adverse drug reaction, Clin. Pharmacol. Ther.1981;30: 239-245.