

# GUÍA DE EVALUACIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES ADVERSAS CUTÁNEO MUCOSAS GRAVES MÁS FRECUENTES

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**

## GUÍAS DE EVALUACIÓN, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LAS REACCIONES ADVERSAS CUTÁNEO MUCOSAS GRAVES MÁS FRECUENTES

### **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 Zambenardi

\* 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 brindar información actualizada y útil para el abordaje, diagnóstico y tratamiento de las farmacodermias complejas más frecuentes. Es nuestra aspiración que esta guía facilite el proceso de notificación de los casos ante la autoridad regulatoria local (ANMAT). Este se detalla en la última parte del documento.*

### **Propietaria de las Guías:**

Sociedad Argentina de Dermatología Asociación Civil (SAD)

### **Coordinación, Supervisión y Administración:**

Sra. Andrea Rovelli. E-mail: [consensos@sad.org.ar](mailto:consensos@sad.org.ar)

### **Domicilio Legal de la publicación:**

Av. Callao 852, 2° piso (C1023AAO), Ciudad Autónoma  
de Buenos Aires, Argentina. Tel: (+54 11) 4815-4649 int 105.

[www.sad.org.ar](http://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](mailto:administracion@lugones.com.ar)  
[www.lugoneseditorial.com.ar](http://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 SUPLENTE:**

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

#### **SUPLENTE:**

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](mailto:sad@sad.org.ar)

[www.sad.org.ar](http://www.sad.org.ar)

## **CONTENIDO**

GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS	4
ANAFILAXIA INDUCIDA POR FÁRMACOS	5
¿QUÉ ES LA ANAFILAXIA INDUCIDA POR FÁRMACOS?	5
¿POR QUÉ SE PRODUCE LA ANAFILAXIA INDUCIDA POR FÁRMACOS?	6
¿CÓMO SE MANIFIESTA LA AIF?	6
Manifestaciones cutáneas	7
Manifestaciones del compromiso sistémico	7
¿CUÁNDO DEBO SOSPECHAR AIF?	7
¿DE QUÉ CUADROS DEBO DIFERENCIAR A LA AIF DADA SU SEMEJANZA CLÍNICA?	7
¿CÓMO HAGO EL DIAGNÓSTICO DE AIF?	7
¿CÓMO SE EFECTÚA EL TRATAMIENTO DE LA AIF?	8
Cuidados generales	8
Tratamiento específico	8
¿CÓMO DEBO CONTROLAR A MI PACIENTE LUEGO DEL EPISODIO DE AIF?	9
¿QUÉ INDICACIONES LE DOY AL ALTA A MI PACIENTE CON AIF?	9
¿CÓMO SE PUEDE IDENTIFICAR EL FÁRMACO RESPONSABLE DEL CUADRO?	9
Referencias	10
PUSTULOSIS EXANTEMÁTICA GENERALIZADA AGUDA	11
¿QUÉ ES LA PUSTULOSIS EXANTEMÁTICA GENERALIZADA AGUDA?	11
¿POR QUÉ SE PRODUCE LA PEGA?	12
¿CÓMO SE MANIFIESTA LA PEGA?	12
Manifestaciones cutáneas	13
Manifestaciones del compromiso sistémico	13
¿CUÁNDO DEBO SOSPECHAR PEGA?	13
¿DE QUÉ CUADROS DEBO DIFERENCIARLA POR SU SEMEJANZA?	13
¿CÓMO HAGO EL DIAGNÓSTICO DE PEGA?	13
¿CÓMO SE EFECTÚA EL TRATAMIENTO DE UN PACIENTE CON PEGA?	14
Cuidados generales	14
Tratamiento específico	14
¿QUÉ INDICACIONES LE DOY AL ALTA A MI PACIENTE?	14
¿CÓMO PUEDO IDENTIFICAR AL FÁRMACO RESPONSABLE?	15
Referencias	15
ERITRODERMIA POR FÁRMACOS	16
¿QUÉ ES LA ERITRODERMIA POR FÁRMACOS?	16
¿POR QUÉ SE PRODUCE LA ERITRODERMIA?	17

	2
¿CÓMO SE MANIFIESTA LA ERITRODERMIA POR FÁRMACOS?	17
Manifestaciones cutáneas	17
Manifestaciones del compromiso sistémico	17
¿CUÁNDO DEBO SOSPECHAR ERITRODERMIA SECUNDARIA A FÁRMACOS?	18
¿DE QUÉ CUADROS DEBO DIFERENCIAR A LA ERITRODERMIA INDUCIDA POR FÁRMACOS DADA SU SEMEJANZA CLÍNICA?	18
¿CÓMO HAGO EL DIAGNÓSTICO DE ERITRODERMIA POR FÁRMACOS?	19
¿CÓMO SE EFECTÚA EL TRATAMIENTO DE LA ERITRODERMIA POR FÁRMACOS?	20
Cuidados generales	20
Tratamiento específico	20
¿CÓMO DEBO CONTROLAR AL PACIENTE DURANTE SU HOSPITALIZACIÓN?	20
¿QUÉ INDICACIONES LE DOY AL ALTA A MI PACIENTE?	21
¿CÓMO PUEDO IDENTIFICAR AL FÁRMACO RESPONSABLE?	21
Referencias	21
DRESS	21
¿QUÉ ES EL DRESS?	21
¿POR QUÉ SE PRODUCE EL DRESS?	22
¿CÓMO SE MANIFIESTA?	22
Manifestaciones cutáneas	22
Manifestaciones del compromiso sistémico	23
¿CUÁNDO DEBO SOSPECHAR DRESS?	23
¿DE QUÉ CUADRO DEBO DIFERENCIAR DRESS DADA SU SEMEJANZA CLÍNICA?	24
¿CÓMO HAGO EL DIAGNÓSTICO DE DRESS?	24
¿CÓMO SE EFECTÚA EL TRATAMIENTO DEL DRESS?	26
Cuidados generales	26
Tratamiento específico	27
¿CÓMO DEBO CONTROLAR AL PACIENTE DURANTE SU HOSPITALIZACIÓN?	27
¿QUÉ INDICACIONES LE DOY AL ALTA A MI PACIENTE?	28
¿CÓMO DEBO CONTROLAR A MI PACIENTE LUEGO DEL ALTA?	28
¿CÓMO PUEDO IDENTIFICAR AL FÁRMACO RESPONSABLE DEL CUADRO?	28
Referencias	28
SÍNDROME DE STEVENS JOHNSON (SSJ)/NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA (NET)	29
¿QUÉ SON EL SSJ Y LA NET?	29
¿POR QUÉ SE PRODUCEN EL SSJ Y LA NET?	30
¿CÓMO SE MANIFIESTAN EL SSJ Y LA NET?	30
Manifestaciones cutáneas	30
Manifestaciones de compromiso sistémico	31
¿CUÁNDO DEBO SOSPECHAR SSJ Y NET?	31

¿DE QUÉ CUADROS DEBO DIFERENCIAR AL SSJ/NET DADA SU SEMEJANZA CLÍNICA <sup>1-3</sup> ?	31
¿CÓMO HAGO EL DIAGNÓSTICO?	32
¿CÓMO SE EFECTÚA EL TRATAMIENTO DEL SSJ/NET?	33
Cuidados generales	33
Tratamiento de sostén	33
Tratamiento específico	34
¿CÓMO DEBO REALIZAR EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON SSJ O NET?	35
¿QUÉ INDICACIONES LE DOY AL ALTA A MI PACIENTE?	36
¿CÓMO DEBO CONTROLAR A MI PACIENTE LUEGO DEL ALTA?	36
Referencias	36
FARMACOVIGILANCIA	37
¿QUÉ ES LA FARMACOVIGILANCIA Y POR QUÉ NOS COMPETE A TODOS?	37
¿CUÁLES SON LOS ASPECTOS REGULATORIOS EN NUESTRO PAÍS?	37
EFFECTIVIDAD Y RIESGO: BENEFICIO Y DAÑO	38
¿CUÁLES SON LAS CARACTERÍSTICAS DE UN BUEN REPORTE DE EVENTO ADVERSO (EAD) EN FARMACOVIGILANCIA?	39
¿CUÁNDO, CÓMO Y POR QUÉ ES IMPORTANTE NOTIFICAR LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS?	39
¿QUÉ SE NECESITA PARA NOTIFICAR?	40
Acceso al formulario en línea	40
Iniciar la carga de datos	40
Referencias	40

## **GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS**

AIF: Anafilaxia inducida por fármacos.

AINES: Antiinflamatorios no esteroideos.

BAT: Prueba de activación de basófilos.

DPTs: Prueba de provocación con drogas.

DRESS: Reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos.

HC: Historia clínica.

IF: Inmunofluorescencia.

IM: Intramuscular.

ID: Intradérmica.

IV: Intravenoso.

NET: Necrólisis epidérmica tóxica.

PEGA/AGEP: Pustulosis exantemática generalizada y aguda.

SSJ: Síndrome de Stevens Johnson.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

## ANAFILAXIA INDUCIDA POR FÁRMACOS

### ¿QUÉ ES LA ANAFILAXIA INDUCIDA POR FÁRMACOS?

La anafilaxia inducida por fármacos (AIF) es una reacción alérgica grave, de inicio rápido, potencialmente fatal, que se presenta con un conjunto particular y variado de síntomas y signos.

Su incidencia se estima en 3,2 a 30 casos cada 100.000 personas por año, con una mortalidad que oscila entre 0.05% y 2% del total de las reacciones. En el contexto perioperatorio esta llega hasta el 6.5%.<sup>1-4</sup>

Puede ser ocasionada por alimentos, picaduras de insectos y fármacos.<sup>1</sup> Estos últimos pueden ser una causa poco reconocida de anafilaxia, pero también pueden ser sobre diagnosticados si la interpretación del caso se basa solo en la realización de una historia clínica (HC). El diagnóstico inadecuado, por ejemplo de “alérgico a la penicilina”, tiene consecuencias sobre la salud. En un estudio sobre 51.582 pacientes hospitalizados en EEUU, aquellos con historia de “alergia” tienen: a) hospitalizaciones más prolongadas; b) uso de antibióticos de mayor espectro y c) incremento de la prevalencia de infecciones graves (*Clostridium difficile*, *Staphylococcus aureus* meticilino resistente o infecciones enterales resistentes a vancomicina). Por esto, se recomienda realizar las evaluaciones alérgico inmunológicas pertinentes en todos los casos.<sup>5-8</sup>

Los fármacos que desencadenan AIF con mayor frecuencia se listan en la Tabla 1.<sup>5</sup>

**Tabla 1.** Fármacos asociados con frecuencia a AIF.

<b>Antibióticos</b>	Penicilina y derivados
<b>Antiinflamatorios no esteroideos</b>	Ácido acetilsalicílico, diclofenac, ibuprofeno, naproxeno, paracetamol
<b>Biológicos</b>	Rituximab, trastuzumab, cetuximab, ofatumumab, tocilizumab, brentuximab
<b>Misceláneas</b>	Bloqueantes neuromusculares

### IMPORTANTE RECORDAR: cualquier fármaco puede causar AIF

#### ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDES (AINEs)

Los AINEs son los mayores desencadenantes de AIF. Para el sistema de farmacovigilancia portugués, son responsables del 47.9 % de los casos y del 25.6% de los episodios de recurrencias. Dentro de los mismos, los implicados con mayor frecuencia son los inhibidores selectivos de la COX-1 como el ácido acetilsalicílico, el diclofenac, el ibuprofeno, el naproxeno y, con menor frecuencia, los inhibidores débiles de la COX-1 como el paracetamol.

#### ANTIBIÓTICOS

Se estima que la penicilina causa 0.7% a 10% de todos los casos de AIF. Por cada curso de penicilina la tasa de anafilaxia se ha estimado entre 0.015% y 0.004%, mientras que la incidencia de AIF por cefalosporinas sería de menor magnitud (0.0001% a 0.1%).<sup>10</sup> Se presenta con mayor frecuencia en adultos entre 20 a 49 años. Se reconocen como factores de riesgo el sexo femenino, la exposición recurrente a los mismos fármacos, la infección concomitante por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de Epstein Barr y virus herpes.<sup>10</sup> En aquellos casos en los cuales sea necesario evaluar el riesgo de AIF por antibióticos, pueden efectuarse pruebas

cutáneas. Los resultados negativos en las pruebas con penicilina indican tolerancia, mientras que las realizadas con quinolonas no permiten confirmar hipersensibilidad.<sup>11-12</sup>

### AGENTES BIOLÓGICOS

Se ha observado que los anticuerpos quiméricos, como el rituximab y el infliximab, presentan mayor incidencia de AIF. Los agentes biológicos humanizados y completamente humanos, aunque menos inmunogénicos, están diseñados con patrones de glucosilación de ratones que pueden resultar en determinantes alérgicos y desencadenar el cuadro. A su vez, se destaca que se han comunicado casos de AIF en la primera exposición a cetuximab en pacientes con anticuerpos IgE galactosa-a-1,3-galactosa producidos por la picadura de garrapatas (*Amblyomma americanum*).<sup>6,17</sup>

### ANAFILAXIA PERIOPERATORIA

La anafilaxia perioperatoria es una complicación grave comunicada en más de 1/13,000 anestias y puede ser causada por bloqueantes neuromusculares (atracurio, suxametonio, rocuronio o vecuronio), antibióticos, hemoderivados, tintes, clorhexidina o látex. Los factores de riesgo concurrentes en la anafilaxia fatal relacionada con **bloqueantes neuromusculares** incluyen el sexo masculino, el contexto de urgencia, las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión, los tratamientos con betabloqueantes y la obesidad.<sup>18,19</sup> La anafilaxia inducida por **clorhexidina** puede ocurrir luego de la limpieza de la piel, las vías, los catéteres y otros productos. Esta sensibilización se ha demostrado en 9.6% de los pacientes con anafilaxia perioperatoria usando IgE específica, BAT (prueba de activación de basófilos) y pruebas cutáneas.<sup>20</sup> Los alérgenos del **látex** natural son una causa frecuente (20%) de anafilaxia perioperatoria. Las poblaciones de riesgo son los trabajadores de la salud, los niños sometidos a repetidas cirugías y procedimientos como los que padecen espina bífida o malformaciones urogenitales, los trabajadores expuestos al látex y la población obstétrica sometida a cesárea.<sup>21</sup> La AIF por **medios de contraste iodados** en 34.6% de los casos se desarrolla luego de la primera exposición. Los contrastes basados en gadolinio también la pueden desencadenar (FDA: 43% por gadopentetate dimeglumine, 29 % por gadobenate dimeglumine y 17% por gadoteridol).<sup>22-23</sup> En la anafilaxia por **fluoresceína IV**, la presentación más común es la hipotensión, que suele ocurrir dentro de los 3 primeros minutos de la infusión.<sup>24</sup>

## ¿POR QUÉ SE PRODUCE LA ANAFILAXIA INDUCIDA POR FÁRMACOS?

La anafilaxia inducida por fármacos es una reacción adversa a fármacos que puede producirse por diferentes mecanismos. Se ha demostrado que en su patogenia intervienen los mastocitos y sus mediadores. Los mastocitos actúan como actores principales de la cascada de anafilaxia con la liberación de mediadores responsables de los síntomas clínicos, y como causa de anafilaxia no provocada recurrente “idiopática”, en el contexto del amplio espectro de los trastornos de las células cebadas (mastocitos) clonales y no clonales.

En la actualidad, los mecanismos propuestos para explicar el inicio del cuadro de la AIF son: a) IgE y no IgE (probablemente por IgG, pero aún no demostrado en humanos); b) citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), IL-1B e IL-6; c) mixto (componentes a y b concurrentes); y d) activación del complemento y activación directa e indirecta de la vía de la coagulación intrínseca.<sup>6</sup>

## ¿CÓMO SE MANIFIESTA LA AIF?

La demora evocadora desde la administración del fármaco hasta el inicio del cuadro es de minutos a horas.

## MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

La anafilaxia se suele presentar con *flushing* (enrojecimiento súbito que compromete cabeza y cuello), exantema morbiliforme, urticaria, angioedema y/o prurito.

## MANIFESTACIONES DEL COMPROMISO SISTÉMICO

El compromiso sistémico de la anafilaxia se suele manifestar con fiebre, escalofríos, sensación de ahogo, disnea, dorsalgia, cefalea, náuseas, vómitos, diarrea, hipotensión, desaturación de oxígeno y/ o colapso cardiovascular.

Las manifestaciones cutáneas y sistémicas se agrupan dando lugar a tres posibles escenarios clínicos:

1. El inicio repentino del cuadro con afectación de la piel, las mucosas (o ambos) y al menos uno de los siguientes: a) compromiso respiratorio y/o b) presión arterial reducida o síntomas de disfunción de órgano terminal;

2. La aparición de dos o más de los siguientes síntomas que ocurren después de la exposición al fármaco desencadenante: afectación de la piel, las mucosas (o ambos), compromiso respiratorio, presión arterial reducida o síntomas asociados, y/o síntomas gastrointestinales (dolor abdominal tipo calambre o vómitos).

3. Presión arterial reducida después de la exposición a un alérgeno conocido.

La AIF involucra al menos a dos órganos o sistemas, y ocurre con cambios repentinos en los signos vitales. Las manifestaciones de la piel y las mucosas son frecuentes pero no siempre están presentes, así como la hipotensión y el shock, por lo que estos no son mandatorias para el diagnóstico.<sup>6</sup>

## ¿CUÁNDO DEBO SOSPECHAR AIF?

Se debe sospechar de AIF cuando, luego de la administración de un fármaco, el paciente presenta un cuadro agudo (minutos a horas) y rápidamente progresivo que afecta la piel y/o las mucosas (>80% de los casos), y se acompaña de compromiso respiratorio y/o digestivo y/o circulatorio; o cursa con fiebre, escalofríos, malestar generalizado y/o hipotensión brusca que puede llevar al colapso cardiovascular.<sup>6</sup>

## ¿DE QUÉ CUADROS DEBO DIFERENCIAR A LA AIF DADA SU SEMEJANZA CLÍNICA?

- Asma grave<sup>25</sup>.
- Rotura de quiste hidatídico (a considerar en zonas endémicas)<sup>26</sup>.
- Síndrome idiopático de fuga capilar sistémica<sup>27</sup>.
- Ingestión accidental de productos cáusticos<sup>28</sup>.
- Inhalación de cuerpo extraño.
- Urticaria.
- Angioedema<sup>29</sup>.

## ¿CÓMO HAGO EL DIAGNÓSTICO DE AIF?

El diagnóstico de la AIF es inicialmente clínico. Los signos y síntomas característicos se presentan minutos a horas después de la exposición a un agente reconocido o potencial.

**1. Interrogatorio:** es fundamental preguntar al paciente y sus familiares por el consumo de medicamentos sistémicos y/o tópicos, halopáticos y/o homeopáticos, así como por aquellos que son de venta libre. Mediante el mismo se debe establecer la relación temporal existente entre

la introducción del fármaco y la aparición del cuadro. Es importante ser precisos con los lapsos de tiempo para poder identificar la demora evocadora del cuadro.

**2. Examen físico completo:** examinar la piel y las mucosas, realizar un completo examen cardiovascular, respiratorio y abdominal.

**3. Estudios complementarios:**

- Electrocardiograma.

- Oximetría de pulso.

- Dosaje de triptasa: la triptasa es una serina proteasa y el mediador más abundante (formado y almacenado) de los mastocitos y los basófilos. Su liberación amplifica la respuesta alérgica. El aumento de los niveles de triptasa se puede detectar en el suero 30 minutos después de los síntomas iniciales de la anafilaxia, con un pico 1 a 2 horas luego del inicio de la reacción. Por esto, si se sospecha anafilaxia, la toma de muestras de sangre debe realizarse entre los primeros 30 minutos y las 3 horas desde el inicio del cuadro. La muestra debe recogerse en un tubo para la obtención de suero y puede almacenarse refrigerada hasta el procesamiento. La elevación de la triptasa es transitoria, y, por lo general, se resuelve en 24 a 48 horas. Su especificidad es alta, pero su sensibilidad es baja. Incrementos por encima del rango normal de 11,4 ng/ml son indicativos de activación aguda de mastocitos y/o basófilos, o aumento en el número total de mastocitos. Debido a esto, para el diagnóstico de AIF se requiere un nivel basal de triptasa, 2 semanas después del episodio de anafilaxia, dentro de parámetros normales. Es importante destacar que si bien la elevación se correlaciona con la hipotensión y respalda el diagnóstico de anafilaxia, los niveles normales no excluyen el diagnóstico; y que, como su cantidad es menor en los mastocitos de las mucosas que en los mastocitos de piel y perivasculares, los fármacos intravenosos producen elevaciones mayores y más persistentes que los desencadenantes orales.<sup>6</sup>

## ¿CÓMO SE EFECTÚA EL TRATAMIENTO DE LA AIF?

El tratamiento de la AIF se fundamenta en la evidencia existente para el manejo de la anafilaxia en general. Este cuadro se puede presentar en más del 5% de la población general, por lo que su manejo nos compromete como médicos independientemente de la especialidad que tengamos.<sup>30</sup>

### CUIDADOS GENERALES

Se recomienda en todos los casos:

1. Suspender el o los agentes responsables o sospechosos.

2. La atención debe realizarse en una sala de urgencias que permita el monitoreo del paciente mediante pulsioximetría, medición de la presión arterial y electrocardiograma.

3. Debe evaluarse de forma rápida el estado de la circulación, la vía aérea, la respiración, el estado de conciencia y la piel. Los pacientes deben ser colocados en decúbito ventral, con las piernas elevadas, excepto ante vómitos o dificultad respiratoria. Los pacientes inconscientes, con respiración espontánea, deben ser colocados en decúbito lateral (izquierdo en mujeres embarazadas). Debe asegurarse la permeabilidad de la vía aérea en todo momento y administrar oxígeno suplementario, fluidos IV o iniciar resucitación cardiopulmonar de acuerdo al protocolo vigente.<sup>31</sup>

### TRATAMIENTO ESPECÍFICO

La **adrenalina** es el fármaco más eficaz para el tratamiento de la anafilaxia. Es capaz de prevenir o revertir el broncoespasmo y el colapso cardiovascular. No existen contraindicaciones absolutas para su administración. Debe iniciarse en forma precoz, ya que mejora la supervivencia. La ruta más segura es la IM, requiriendo la vía IV máxima precaución. Se ha comprobado que la aplicación en la porción anterolateral del muslo proporciona una mayor absorción. La dosis IM recomendada para adultos es de 0.3 a 0.5 mg que puede repetirse cada 5 a 15 minutos (IMPORTANTE: una ampolla de adrenalina contiene 1 mg en 1 mL de solución acuosa:

1/1000).<sup>32</sup> El uso de autoinyectores, formulados en dosis de adultos e infantiles, ahorra tiempo para dicha administración y además pueden ser usados en contexto comunitario, aunque para esto se requiere adiestramiento.

Las guías internacionales coinciden en postular que los antihistamínicos H1 y H2, y glucocorticoides son fármacos de segunda o tercera línea en el manejo de la anafilaxia y no deben ser usadas como tratamiento único o inicial.<sup>31</sup>

### ¿CÓMO DEBO CONTROLAR A MI PACIENTE LUEGO DEL EPISODIO DE AIF?

Ante la sospecha de AIF el paciente debe permanecer en observación al menos 6 horas tras la resolución. Este periodo deberá ser más prolongado en aquellos con síntomas refractarios, reacciones graves, afectación de la vía aérea, antecedentes de reacciones bifásicas, que vivan en áreas de acceso dificultoso al área de urgencia, en horas del día en las que no se pueda garantizar un adecuado control si ocurriera deterioro de la situación clínica y en pacientes con asma o broncoespasmo graves.

### ¿QUÉ INDICACIONES LE DOY AL ALTA A MI PACIENTE CON AIF?

- Se debe especificar por escrito al paciente y a la familia, así como dejar asentado en la historia clínica, a qué fármaco el paciente presentó la AIF y porque no puede recibirlo en el futuro.
- Todos los pacientes que presenten un episodio de AIF se deben derivar al alergista para intentar identificar la causa y diseñar un plan de actuación específico para minimizar el riesgo futuro. La desensibilización se considera cuando el uso del fármaco implicado resulta esencial. Este procedimiento se basa en la inducción de un estado transitorio de tolerancia por exposición secuencial progresiva.<sup>30</sup>

### ¿CÓMO SE PUEDE IDENTIFICAR EL FÁRMACO RESPONSABLE DEL CUADRO?

Dos estudios *in vitro* se encuentran validados para investigar causalidad, dada su seguridad en un contexto de una historia clínica apropiada, si bien su sensibilidad es limitada. Estos son el test de activación de basófilos (*basophil activation test*, BAT) y los inmunoensayos de detección de anticuerpos IgE unidos al antígeno: por radioinmunoensayo (*radioimmunoassay*, RIA), por estudio enzimático asociado a enzimas de inmovilización (*enzyme-linked immunosorbent assays*) o por estudios basados en enzimas fluorescentes (*fluorescent enzyme immunoassays*, FEIAs).

El sistema ImmunoCAP (Phadia, Uppsala, Sweden) es un método FEIA que permite la cuantificación de IgE específica, con un punto de corte para resultados positivos de 0.35 kUA/l. Indica que el paciente se encuentra sensibilizado cuando los niveles son superiores a 0.10 kUA/l. Actualmente, este método solo se comercializa para algunos fármacos (benzyl peniciloil, peniciloil V, amoxiciloil, ampiciloil, cefaclor, clorhexidina, suxametonio, morfina, folcodina, insulina, gelatina bovina, entre otros).<sup>33</sup>

El BAT es una técnica que mide marcadores de activación de basófilos, como CD63 y CD203c, mediante citometría de flujo. Puede usarse para diagnóstico de reacciones inmediatas a algunos fármacos (antibióticos, relajantes musculares, AINEs y medios de contraste). Su sensibilidad es baja.<sup>30</sup>

Los test cutáneos por pinchazos (*skin prick tests*, SPTs) y los intradérmicos (IDTs) con lecturas a los 15 a 20 min sirven para el diagnóstico de las reacciones mediadas por IgE. Son más sensibles que los métodos de laboratorio. Se deben utilizar preparaciones parenterales de las drogas sospechosas. Si bien no hay consenso respecto a qué se considera una respuesta positiva, los expertos acuerdan que los SPTs indican sensibilización cuando su resultado es mayor de 3

mm o más que el control negativo, mientras que para IDT debe tener más de 3 mm. Las pruebas deben realizarse 6 semanas a 6 meses después de la reacción. Son relativamente seguras, pero exigen precaución en pacientes con historia de anafilaxia y siempre deben realizarse en un ámbito hospitalario con personal y equipamiento adecuado. Reacciones fatales o casi fatales pueden ocurrir durante las IDTs, por lo que se indica realizar primero los SPT. Para reacciones graves con antibióticos se recomienda comenzar las IDT con diluciones de 1:1000 o 1:100.<sup>34</sup>

Los test de provocación con drogas (*drug provocation tests*, DPTs) se pueden realizar en aquellos pacientes en los cuales se busca encontrar una alternativa segura a un fármaco determinado, por ejemplo en AINEs, o verificar una reacción cruzada entre beta-lactámicos.<sup>35</sup>

## REFERENCIAS

1. Simons FE, Arduzzo LR, Bilò MB, et al. International consensus on (ICON) anaphylaxis. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):9
2. Sampson HA, Muñoz-Furlong A, Campbell RL, Adkinson Jr NF, et al. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report—Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/ Food Allergy and Anaphylaxis Network symposium. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:391–7.
3. Currie M, Kerridge RK, Bacon AK, Williamson JA. Crisis management during anaesthesia: anaphylaxis and allergy. *Qual Saf Health Care.* 2005;14:19–22.
4. Yokum, MW, Butterfield, JH, Klein, JS, Volcheck, et al. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:452–6.
5. Castells M. Diagnosis and management of anaphylaxis in precision medicine. *J Allergy Clin Immunol* 2017; 140:321–333
6. Jimenez-Rodriguez TW, Garcia-Neuer M, Alenazy LA, Castells M. Anaphylaxis in the 21st century: phenotypes, endotypes, and biomarkers. *J Asthma Allergy.* 2018;11:121–142.
7. Macy E, Contreras R. Health care use and serious infection prevalence associated with penicillin “allergy” in hospitalized patients: A cohort study. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:790–6.
8. Li M, Krishna MT, Razaq S, Pillay D. A real-time prospective evaluation of clinical pharmaco-economic impact of diagnostic label of “penicillin allergy” in a UK teaching hospital. *J Clin Pathol.* 2014;67:1088–92.
9. Jares EJ, Sánchez-Borges M, Cardona-Villa R, Ensina LF, et al. Multinational experience with hypersensitivity drug reactions in Latin America. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2014;113:282–9.
10. Mirakian, SC, Leech, MT, Krishna, AG, Richter PA et al. *Clinical & Experimental Allergy*, 2015 (45) 300–327
11. Gaeta F, Valluzzi RL, Alonzi C, Maggialelli M, et al. Tolerability of aztreonam and carbapenems in patients with IgE-mediated hypersensitivity to penicillins. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:972–6.
12. Uyttebroek AP, Sabato V, Bridts CH, De Clerck LS, et al. Moxifloxacin hypersensitivity: uselessness of skin testing. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015; 3:443–5.
13. Mori F, Pecorari L, Pantano S, Rossi ME, et al. Azithromycin anaphylaxis in children. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2014; 27:121–6.
14. Aun MV, Blanca M, Garro LS, Ribeiro MR, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs are major causes of drug-induced anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014; 2:414–20.
15. Faria E, Rodrigues-Cernadas J, Gaspar A, Botelho C, et al. Drug-induced anaphylaxis survey in Portuguese allergy departments. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014; 24:40–8.
16. Picaud J, Beaudouin E, Renaudin JM, Pirson F, et al. Anaphylaxis to diclofenac: nine cases reported to the Allergy Vigilance Network in France. *Allergy.* 2014; 69:1420–3.
17. Galvao VR, Castells MC. Hypersensitivity to biological agents – updated diagnosis, management, and treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015; 3:175–85.
18. Savic LC, Kaura V, Yusaf M, Hammond-Jones AM, et al. Incidence of suspected perioperative anaphylaxis: A multicenter snapshot study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015; 3:454–5. e1.
19. Reitter M, Petitpain N, Latache C, Cottin J, et al. Fatal anaphylaxis with neuromuscular blocking agents: a risk factor and management analysis. *Allergy.* 2014;69:954–9.
20. Opstrup MS, Malling HJ, Kroigaard M, Mosbech H, et al. Standardized testing with chlorhexidine in perioperative allergy – a large single-centre evaluation. *Allergy.* 2014; 69:1390–6.
21. Di Leo E, Delle Donne P, Calogiuri GF, Macchia L, et al. Focus on the agents most frequently responsible for perioperative anaphylaxis. *Clin Mol Allergy.* 2018;16:16.
22. Péer L, Brezis ML, Kim MH, Lee SY, Lee SE, Yang MS, et al. Anaphylaxis to iodinated contrast media: clinical characteristics related with development of anaphylactic shock. *PLoS One.* 2014;9:e100154.

23. Raisch DW, Garg V, Arabyat R, Shen X, et al. Anaphylaxis associated with gadolinium-based contrast agents: data from the Food and Drug Administration's adverse event reporting system and review of case reports in the literature. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13:15–23.
24. Ha SO, Kim DY, Sohn CH, Lim KS. Anaphylaxis caused by intravenous fluorescein: clinical characteristics and review of literature. *Intern Emerg Med.* 2014;9:325–30
25. Sargant N, Erlewine-Lajeunesse M, Bengner J. Does anaphylaxis masquerade as asthma in children? *Emerg Med J.* 2015;32:83–4.
26. Murali MR, Uyeda JW, Tingpej B. Case 2–2015: a 25-year-old man with abdominal pain, syncope, and hypotension. *N Engl J Med.* 2015;372:265–73.
27. Hsu P, Xie Z, Frith K, Wong M, et al. Idiopathic systemic capillary leak syndrome in children. *Pediatrics.* 2015;135:e730–5
28. Sherenian MG, Clee M, Schondelmeyer AC, de Alarcon A, et al. Caustic ingestions mimicking anaphylaxis: case studies and literature review. *Pediatrics.* 2015;135:e547–50.
29. Plumb B, Bright P, Gompels MM, Unsworth DJ. Correct recognition and management of anaphylaxis: not much change over a decade. *Postgrad Med J.* 2015;91:3–7.
30. Ensina, L, Félix, M, Aranda, C. (2016). Drug-Induced Anaphylaxis: Clinical Scope, Management, and Prevention. *Current Treatment Options in Allergy* 2016, 3: 243-252.
31. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines *World Allergy Organ J.* 2015;8:32.
32. Simmons, F, Roberts, J, Gu, X y Simmons, K. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:33-7.
33. Enrique E, García-Ortega P, Sotorra O, Gaig P, et al. Usefulness of UniCAP Tryptase fluoroimmunoassay in the diagnosis of anaphylaxis. *Allergy.* 1999;54:602–6.
34. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs—an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2013;68:702–12.
35. Simons FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121:402–7.

## PUSTULOSIS EXANTEMÁTICA GENERALIZADA AGUDA

### ¿QUÉ ES LA PUSTULOSIS EXANTEMÁTICA GENERALIZADA AGUDA?

La pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA /AGEP *Acute Generalized Exanthematous Pustulosis*) es un exantema agudo que se presenta con manifestaciones cutáneas, compromiso sistémico y neutrofilia.

Su incidencia se estima en 1 a 5 casos cada 1.000.000 de personas por año.<sup>3</sup> Sin embargo, es probable que su relativa benignidad debida a la involución espontánea que presenta, propicia una menor comunicación de casos. Se puede presentar a cualquier edad y afecta con mayor frecuencia a las mujeres.<sup>4</sup>

Se presenta asociada al uso de fármacos en el 90% de los casos, aunque se describen otros desencadenantes como infecciones (*Parvovirus B19*,<sup>7-8</sup> *Mycoplasma spp*,<sup>9-10</sup> *Citomegalovirus*,<sup>11</sup> *Coxsackie B4*,<sup>12</sup> *Chlamydia pneumoniae*,<sup>13</sup> *Escherichia coli* y *Echinococcus*<sup>15</sup>), mordeduras de arañas,<sup>16</sup> hierbas medicinales,<sup>17</sup> mercurio,<sup>18</sup> tratamientos con PUVA,<sup>19</sup> venenos, alimentos y xenobióticos.<sup>20</sup>

Los fármacos que lo desencadenan con mayor frecuencia se listan en la Tabla 2.

**Tabla 2. Fármacos asociados con frecuencia a PEGA.**

<b>Antibióticos</b>	Betalactámicos (ampicilina, cefotaxima, ceftriaxona, imipenem), macrólidos, quinolonas, sulfas (cotrimoxazol, dapsona, sulfasalazina), antifúngicos (etambutol, isoniazida, rifampicina, gentamicina), vancomicina, linezolid, teicoplanina, metronidazol, quinina, daptomicina, tigeciclina, cloranfenicol
<b>Antimicóticos</b>	Terbinafina, itraconazol, nistatina, griseofulvina
<b>Psicofármacos</b>	Clozapina, carbamacepina
<b>Antihipertensivos</b>	Amlodipina, nifedipina, enalapril
<b>Biológicos</b>	Imatinib, vemurafenib
<b>AINes</b>	Acido acetil salicilico
<b>Misceláneas</b>	Alopurinol, acetaminofén, cimetidina, furosemida, lanzoprazol

**IMPORTANTE RECORDAR: cualquier fármaco puede causar PEGA.**

### ¿POR QUÉ SE PRODUCE LA PEGA?

La PEGA es una reacción de hipersensibilidad retardada tipo IV d, consistente en una respuesta inflamatoria estéril neutrofílica mediada por células T.<sup>22</sup> Se ha postulado que en su fisiopatogenia intervienen la predisposición genética de los individuos y el sistema inmune. Si bien la predisposición genética para esta reacción adversa es desconocida, parece existir una correlación de su desarrollo con las mutaciones del gen *IL-36RN* que codifica para el antagonista del receptor de interleuquina-36 (IL-36Ra), la cual tiene funciones en la inflamación y bloquea a las citoquinas pro inflamatorias IL-36 $\alpha$ , IL-36 $\beta$  e IL-36 $\gamma$ .<sup>21</sup> Se postula que el uso de un fármaco particular, por un individuo que posee una predisposición genética, desencadena la activación y expansión de los linfocitos T CD4 y CD8.<sup>23,24</sup> Estas células T citotóxicas y las proteínas citotóxicas que las mismas producen, como granulinsina, perforina y granzima B, inducirían la apoptosis de los queratinocitos y la aparición de las pústulas subcórneas.<sup>25,26</sup> Los estudios *in vitro* han demostrado que estas células T específicas también producen cantidades significativas de CXCL8/IL-8, una citoquina quimiotáctica que juega un papel central en la formación de las pústulas. Los niveles elevados de IL-17, IL-22 y de factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) tienen un efecto sinérgico en la producción de CXCL8/IL-8 y en la prevención de la apoptosis de los neutrófilos. El alto nivel de expresión de IL-17 por los neutrófilos, los mastocitos y los macrófagos, así como su menor producción por parte de las células T, indica la posible participación del sistema inmune innato en la patogenia de la PEGA.<sup>27-29</sup>

### ¿CÓMO SE MANIFIESTA LA PEGA?

La demora evocadora, desde la ingesta del fármaco hasta el desarrollo del cuadro clínico, es de 24 a 48 horas. El mismo suele comenzar con fiebre, la cual suele preceder al desarrollo de las lesiones cutáneas.

## MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

La PEGA se suele presentar con un exantema caracterizado por múltiples pústulas, del tamaño de cabezas de alfiler, que asientan sobre una base eritematosa. Suelen comenzar en los grandes pliegues y extenderse de forma rápida (horas o días) hacia el tronco y los miembros. Puede existir prurito y, a veces, sensación de quemazón. El edema de cara y manos, lesiones purpúricas, vesículas y/o ampollas se observan hasta en el 50% de los pacientes.<sup>30</sup> De forma menos frecuente, los pacientes pueden presentar formas clínicas atípicas con lesiones en diana, lesiones cutáneas localizadas (cuadro conocido como PEAL/ALEP, *Acute Localized Exanthematous Pustulosis*), formas símil NET o síndromes de superposición de PEGA con DRESS o NET. El compromiso de la mucosa oral se observa en el 20 a 25% de los pacientes y suele ser leve.<sup>31</sup>

## MANIFESTACIONES DEL COMPROMISO SISTÉMICO

El compromiso sistémico de la PEGA se suele presentar con fiebre (>38.0 °C) y, en ocasiones, adenopatías. Se manifiesta en el 17% de los casos con disfunción hepática (hepatitis o colestasis), compromiso renal (nefritis), pulmonar y de la médula ósea (leucocitosis con neutrofilia o neutropenia).<sup>32</sup>

La PEGA suele tener un curso leve a moderado. Su resolución habitualmente ocurre dentro de las 2 semanas del inicio de cuadro, con una típica descamación en collarete o en napa de las regiones previamente pustulosas. De forma menos frecuente (5% de los casos) puede ocasionar la muerte en pacientes ancianos o con comorbilidades graves.

## ¿CUÁNDO DEBO SOSPECHAR PEGA?

Se debe sospechar PEGA en pacientes con exantema que además presentan:

- Fiebre.
- Pústulas.

## ¿DE QUÉ CUADROS DEBO DIFERENCIARLA POR SU SEMEJANZA?

- Erupciones pustulosas bacterianas y micóticas.
- Dermatitis neutrofilicas.
- Psoriasis pustulosa aguda.
- Pénfigo por IgA.

## ¿CÓMO HAGO EL DIAGNÓSTICO DE PEGA?

**1. Interrogatorio:** es fundamental preguntar al paciente y sus familiares por el consumo de medicamentos sistémicos y/o tópicos, halopáticos y/o homeopáticos, así como por aquellos que son de venta libre. Mediante el mismo se debe establecer la relación temporal existente entre la introducción del fármaco y la aparición del cuadro. Es importante ser precisos con las fechas y los lapsos de tiempo, para poder identificar la demora evocadora del cuadro, la cual se define como el lapso de tiempo transcurrido entre la introducción del fármaco responsable y la aparición de las primeras manifestaciones de PEGA. Para esto se pueden utilizar grillas o tablas que facilitan este proceso de recolección de datos.<sup>6</sup>

**2. Examen físico:** debe ser completo, recordar examinar las mucosas y realizar la palpación ganglionar.

**3. Solicitar laboratorio:**<sup>1,6</sup>

- Hemograma con fórmula y recuento de plaquetas.
- Glucemia.

- Uremia y creatininemia.
- Ionograma.
- Calcemia y fosfatemia.
- VES.
- Hepatograma completo.
- Orina completa.
- Considerar, de no existir un desencadenante farmacológico claro, solicitar estudios para

diagnóstico de procesos infecciosos

En el laboratorio se suele observar leucocitosis ( $>10,000/\text{mL}$ ), niveles elevados de PCR e incremento de neutrófilos ( $>7000/\text{mL}$ ). Se puede evidenciar eosinofilia en 30% de los pacientes e hipocalcemia, probablemente relacionada a hipoalbuminemia, en 75% de los casos.

**4. Efectuar biopsia de piel para estudio histológico.** La biopsia de piel es mandatoria y debe incluir una pústula. En el examen histopatológico se observan pústulas espongiiformes subcórneas o intraepiteliales superficiales con edema de la dermis papilar e infiltrado perivascular con neutrófilos y algunos eosinófilos. Esta última característica ayudaría a diferenciarla de la psoriasis pustulosa. En algunos casos, también se aprecian queratinocitos necróticos y vasculitis leucocitoclástica.<sup>34-36</sup>

**5. De acuerdo a las alteraciones de laboratorio, así como a los síntomas y signos que presente el paciente se debe tener en cuenta solicitar:** radiografía de tórax, electrocardiograma, pruebas funcionales respiratorias, ecocardiograma, RMN de SNC o ecografía renal.<sup>1</sup>

En muchos casos el diagnóstico de PEGA se efectúa con los datos obtenidos a través del interrogatorio, el examen físico y los estudios complementarios. Sin embargo, es importante recordar que podemos utilizar criterios de diagnóstico del grupo de estudio EuroSCAR, los cuales son particularmente útiles en los casos más complejos.<sup>4,33</sup>

## ¿CÓMO SE EFECTÚA EL TRATAMIENTO DE UN PACIENTE CON PEGA?

El tratamiento de la PEGA se fundamenta en recomendaciones de expertos.

### CUIDADOS GENERALES

Se recomienda en todos los casos:

1. Suspender el o los agentes responsables o sospechosos
2. Pautas generales del cuidado de la piel con consignas claras para el baño y el uso de emolientes. Se deben evitar los irritantes locales que puedan agravar el cuadro.

### TRATAMIENTO ESPECÍFICO

Dado el curso autolimitado de esta reacción adversa, el tratamiento sintomático con antihistamínicos o corticoides tópicos y los antitérmicos suele resultar suficiente. En los cuadros en donde la erupción es muy extensa o el paciente presenta compromiso sistémico, pueden utilizarse corticoides sistémicos en dosis de 0,5 a 1 mg/kg/día de **meprednisona** o equivalentes, por un corto período de tiempo.<sup>38</sup>

## ¿QUÉ INDICACIONES LE DOY AL ALTA A MI PACIENTE?

- Se debe indicar al paciente como continuar con las medidas de cuidado general y el tratamiento específico. En aquellos pacientes con PEGA que han requerido corticoides sistémicos se debe indicar como continuar con los mismos.
- Se debe especificar por escrito al paciente y a la familia, así como dejar asentado en la historia clínica, a qué fármaco el paciente presentó la PEGA y porque no puede recibirlo en el futuro.
- El paciente y sus familiares de primer grado no pueden volver a recibir el fármaco responsable del cuadro.

## ¿CÓMO PUEDO IDENTIFICAR EL FÁRMACO RESPONSABLE?

En aquellos casos en los cuales no sea sencillo identificar por el interrogatorio al fármaco responsable y exista más de una droga sospechosa como por ejemplo en pacientes con polimedicación, la prueba del parche puede realizarse al mes de la resolución de la reacción adversa. La sensibilidad de esta prueba es mayor que en otras farmacodermias graves, con un 58% de positividad en PEGA vs. 24% en SJS/TEN. Un resultado positivo, con frecuencia, muestra pequeñas pústulas en el sitio testeado.<sup>37-42</sup>

### REFERENCIAS

1. Baker H, Ryan TJ. Generalized pustular psoriasis. A clinical and epidemiological study of 104 cases. *Br. J. Dermatol.* 1968, 80:771–793.
2. Beylot C, Bioulac P, Doutre MS. Acute generalized exanthematous pustulosis (four cases). *Ann. Dermatol. Venereol.* 1980, 10: 37–48.
3. Sidoroff A. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Chem. Immunol. Allergy* 2012, 97: 139–148.
4. Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN, Vaillant L, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) A clinical reaction pattern. *J. Cutan. Pathol.* 2001, 28: 113–119.
5. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch. Dermatol.* 1991,127:1333–1338.
6. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br. J. Dermatol.* 2007,157:989–996.
7. Ofuji S, Yamamoto O. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with a human parvovirus B19 infection. *J. Dermatol.* 2007, 34:121–123.
8. Lee D, Kang JN, Hwang SH, Lee YS, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by parvovirus b19 infection. *Ann. Dermatol.* 2014, 26,399–400.
9. Lim CS-H, Lim S-L. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with asymptomatic *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Arch. Dermatol.* 2009, 145: 848–849.
10. Taguchi K, Oka M, Bito T, Nishigori C. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J. Dermatol.* 2016, 43:113–114.
11. Haro-Gabaldón V, Sánchez-Sánchez-Vizcaino J, Ruiz-Avila P, Gutiérrez-Fernández J, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis with cytomegalovirus infection. *Int. J. Dermatol.* 1996, 3:735–737.
12. Feio AB, Apetato M, Costa MM, Sá J, Alcantara J. Acute generalized exanthematous pustulosis due to Cocksackie B4 virus. *Acta Méd. Port.* 1997, 10: 487–491.
13. Manzano S, Guggisberg D, Hammann C, Laubscher B. Acute generalized exanthematous pustulosis: First case associated with a *Chlamydia pneumoniae* infection. *Arch. Pédiatrie Organe Off. Soc. Fr. Pédiatrie* 2006, 13:1230–1232.
14. Klein N, Hartmann M, Helmbold, Enk A. Acute generalized exanthematous pustulosis associated with recurrent urinary tract infections. *Hautarzt Z. Für Dermatol. Venerol. Verwandte Geb.* 2009, 60: 226–228.
15. Cannistraci C, Parola I, Rigan OR, Bassetti F, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis in cystic echinococcosis: Immunological characterization. *Br. J. Dermatol.* 2003, 148.1245–1249.
16. Davidovici BB, Pavel D, Cagnano E, Rozenman D, et al. RegiSCAR study group. Acute generalized exanthematous pustulosis following a spider bite: Report of 3 cases. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2006, 55:525–529.
17. Pennisi R. Acute generalised exanthematous pustulosis induced by the herbal remedy Ginkgo biloba Med J Aust 2006; 184:583-584
18. Belhadjali H, Mandhouj S, Moussa A, Njim L, et al. Mercury-induced acute generalized exanthematous pustulosis misdiagnosed as a drug-related case. *Contact Dermat.* 2008, 59: 52–54.
19. Bonnetblanc JM, Combeau A, Dang PM. Hydroxychloroquine-puva therapy photoinduced acute generalized exanthematous pustulosis. *Ann. Dermatol. Venereol.* 1995, 122: 604–605.
20. Raison-Peyron N. “Cutaneous adverse drug reactions” are not always drug-induced. *Eur. J. Dermatol.* 2013, 23: 439–442.
21. Navarini AA, Valeyrie-Allanore L, Setta-Kaffetzki N, Barker JN, et al. Rare variations in IL36RN in severe adverse drug reactions manifesting as acute generalized exanthematous pustulosis. *J. Investig. Dermatol.* 2013, 133: 1904–1907.
22. Britschgi M, Pichler WJ. Acute generalized exanthematous pustulosis, a clue to neutrophil-mediated inflammatory processes orchestrated by T cells. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2002, 2, 325–331.

23. Kubin ME, Jackson P, Riecki R. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis Secondary to Acyclovir Confirmed by Positive Patch Testing *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 860–861.
24. Raison-Peyron N. “Cutaneous adverse drug reactions” are not always drug-induced. *Eur. J. Dermatol.* 2013, 23: 439–442
25. Schmid S, Kuechler PC, Britschgi M, Steiner UC, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: Role of cytotoxic T cells in pustule formation. *Am. J. Pathol.* 2002, 161: 2079–2086.
26. Schlapbach C, Zawodniak A, Irla N, Adam J, et al. NKp46+ cells express granulysin in multiple cutaneous adverse drug reactions. *Allergy* 2011, 66: 1469–1476.
27. Kabashima R, Sugita K, Sawada Y, Hino R, et al. Increased circulating Th17 frequencies and serum IL-22 levels in patients with acute generalized exanthematous pustulosis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2011, 25: 485–488.
28. Marrakchi S, Guigue P, Renshaw BR, Puel A, et al. Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *N. Engl. J. Med.* 2011, 365: 620–628.
29. Britschgi M, Steiner UC, Schmid S, Depta JP, et al. T-cell involvement in drug-induced acute generalized exanthematous pustulosis. *J. Clin. Investig.* 2001, 107: 1433–1441.
30. Beylot C, Doutre MS, Beylot-Barry M. Acute generalized exanthematous pustulosis. *Semin. Cutan. Med. Surg.* 1996, 15: 244–249.
31. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch. Dermatol.* 1991, 127:1333–1338.
32. Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Haddad C, Bouvresse S, et al. Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study on 58 patients. *Br. J. Dermatol.* 2013, 169: 1223–1232.
33. Bouvresse S, Valeyrie-Allanore L, Ortonne N, et al. Toxic epidermal necrolysis, DRESS, AGEP: Do overlap cases exist? *Orphanet Journal of Rare Diseases.* 2012;7:72.
34. Feldmeyer L, Heidemeyer K, Yawalkar N. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: pathogenesis, genetic background, clinical variants and therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2016, 17: 1214.
35. Weinborn M, Barbaud A, Truchetet F, et al. Histopathological study of six types of adverse cutaneous drug reactions using granulysin expression. *Int j dermatol* 2016; 55: 1225- 1233.
36. Kardaun Sh, Kuiper H, Fidler V, et al. The histopathological spectrum of acute generalized exanthematous pustulosis (agep) and its differentiation from generalized pustular psoriasis. *J Cutan Pathol* 2010; 37: 1220–1229.
37. Wolkenstein P, Chosidow O, Fléchet ML, Robbiola O, et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermat.* 1996, 35: 234–236.
38. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 2005, 209: 209–216.
39. Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br. J. Dermatol.* 2013, 168: 555–562.
40. Chang S-L, Huang Y-H, Yang C-H, Hu S, et al. Clinical manifestations and characteristics of patients with acute generalized exanthematous pustulosis in Asia. *Acta Derm. Venereol.* 2008, 88: 363–365.
41. Buettiker U, Keller M, Pichler WJ, Braathen, et al. Oral prednisolone induced acute generalized exanthematous pustulosis due to corticosteroids of group A confirmed by epicutaneous testing and lymphocyte transformation tests. *Dermatology* 2006, 213: 40–43.

## ERITRODERMIA POR FÁRMACOS

### ¿QUÉ ES LA ERITRODERMIA POR FÁRMACOS?

La eritrodermia se presenta como eritema y descamación generalizados, que comprometen el 90 % o más de la superficie corporal.

Este cuadro puede deberse a diversas causas. Los fármacos lo pueden ocasionar de forma frecuente y se encuentran entre las principales etiologías del mismo junto con la psoriasis, los linfomas cutáneos T y la dermatitis atópica.

Su incidencia se estima en 0.9 a 35 casos cada 100.000 personas por año y afecta a ambos sexos por igual.<sup>1</sup>

## ¿POR QUÉ SE PRODUCE LA ERITRODERMIA?

La patogenia molecular de la eritrodermia no se conoce con exactitud hasta la fecha. Se postula que existe una interacción compleja de citoquinas (Interleuquina 1, 2 y 8, y factor de necrosis tumoral), quimioquinas y moléculas de adhesión intercelular que ocasionan el reclutamiento masivo de células inflamatorias en la piel y aumentan la velocidad del recambio epidérmico. El aumento de la tasa mitótica y la disminución del tiempo de tránsito de las células epidérmicas a través de las capas de la piel produce exfoliación, con una pérdida significativa de proteínas, aminoácidos y ácidos nucleicos a través de la misma. Los estudios inmunohistoquímicos demuestran un perfil de citoquinas Th1 predominante en los infiltrados dérmicos de pacientes con eritrodermia asociada a dermatosis inflamatorias, y un perfil Th2, en los infiltrados dérmicos de pacientes con síndrome de Sézary. Estos hallazgos sugieren que diferentes mecanismos fisiopatológicos pueden conducir a la presentación clínica relativamente uniforme de la eritrodermia (Tabla 3).<sup>1</sup>

**Tabla 3.** Mecanismos fisiopatogénicos involucrados en la eritrodermia.

<b>Marcador</b>	<b>Mecanismo de acción</b>	<b>Procesos asociados</b>
VCAM-1, ICAM-1, E- y P-selectina	Adhesión celular	Aumento de la expresión que lleva al aumento de la inflamación dermoepidérmica
Th1 (Linfocitos T Helper)	Reacción de hipersensibilidad tipo IV	Aumento de la inflamación dérmica
Interleukina 1, 2, 8	Citoquinas inflamatorias	Aumento del recambio celular y las mitosis epidérmicas

## ¿CÓMO SE MANIFIESTA LA ERITRODERMIA POR FÁRMACOS?

La demora evocadora, desde la ingesta del fármaco hasta el desarrollo del cuadro clínico, es variable (días a semanas).

### MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

La eritrodermia por fármacos se suele presentar con eritema rojo brillante generalizado, que comprometen más del 90 % de la superficie corporal. El inicio del cuadro es típicamente repentino y florido, y se puede asociar a edema facial, púrpura, prurito o dolor cutáneo. Las escamas suelen aparecer 2 a 6 días luego del eritema. En ocasiones se puede observar la presencia de costras, erosiones y escamas en el cuero cabelludo, así como la caída abrupta del pelo (efluvio telógeno). Las uñas se tornan finas, frágiles o pueden presentar leuconiquia.<sup>1,2</sup>

### MANIFESTACIONES DEL COMPROMISO SISTÉMICO

El cuadro cutáneo se suele acompañar de síntomas sistémicos como fiebre, o hipotermia, escalofríos, mal estado general y/o astenia. En ocasiones, el cuadro se puede complicar con signos

y síntomas de insuficiencia cardíaca de alto gasto o insuficiencia renal, como taquicardia y edema de miembros inferiores.

En algunos casos la eritrodermia puede constituir la forma de presentación cutánea de otra farmacodermia compleja como el DRESS.<sup>1,2</sup>

## ¿CUÁNDO DEBO SOSPECHAR ERITRODERMIA SECUNDARIA A FÁRMACOS?

Debe sospecharse en un paciente con eritema y descamación del 90 % de la superficie corporal, que presenten el cuadro en ausencia de antecedentes de una enfermedad preexistente, que haya incorporado un fármaco de forma reciente con una probable correlación temporal. Para poder identificar al desencadenante se debe realizar un detallado interrogatorio sobre todo el historial de medicamentos recibidos por el paciente, incluyendo los de venta libre, homeopáticos y herbales. Los fármacos asociados con frecuencia a eritrodermia se listan en la tabla 4.<sup>1,2</sup>

**Tabla 4.** Fármacos asociados con frecuencia a eritrodermia inducida por medicamentos.

<b>Antihipertensivos</b>	Betabloqueantes, bloqueantes cálcicos, nifedipina, inhibidores de la ECA (captopril)
<b>Antibióticos</b>	Cefotaxima, trimetoprima/sulfametoxazol, tobramicina, vancomicina, penicilina, gentamicina
<b>Tuberculostáticos</b>	Etambutol
<b>Antiulcerosos</b>	Inhibidores de la bomba de protones (omeprazol), bloqueantes H2 (cimetidina, ranitidina)
<b>Anticonvulsivantes y antipsicóticos</b>	Lamotrigina, carbamazepina, fenobarbital, fenotiazinas
<b>Antifúngicos</b>	Ketoconazol, griseofulvina
<b>Misceláneas</b>	Litio, paracetamol, amiodarona, hidroxicloroquina, quinidina, penicilamina, alopurinol, codeína, hierbas medicinales

## ¿DE QUÉ CUADROS DEBO DIFERENCIAR A LA ERITRODERMIA INDUCIDA POR FÁRMACOS DADA SU SEMEJANZA CLÍNICA?

Dado que la eritrodermia es un cuadro que puede deberse a una variada etiología, la evaluación de un paciente con este cuadro debe incluir la búsqueda sistemática de otras posibles causas.<sup>1-3</sup>

- Psoriasis.
- Dermatitis atópica.
- Pitiriasis rubra pilaris.
- Dermatitis de contacto.
- Pénfigo foliáceo.
- Linfoma Cutáneo T.
- Dermatomiositis.

## ¿CÓMO HAGO EL DIAGNÓSTICO DE ERITRODERMIA POR FÁRMACOS?

El diagnóstico de eritrodermia es clínico. Determinar la causa de la misma es más difícil y requiere una evaluación meticulosa del paciente y una adecuada correlación entre el cuadro clínico y los resultados de los estudios complementarios.

**1. Interrogatorio:** es fundamental preguntar al paciente y sus familiares por el consumo de medicamentos sistémicos y/o tópicos, halopáticos y/o homeopáticos, así como por aquellos que son de venta libre. Mediante el mismo se debe establecer la relación temporal existente entre la introducción del fármaco y la aparición del cuadro. Es importante ser precisos con las fechas y los lapsos de tiempo, para poder identificar la demora evocadora del cuadro el cual se define como el lapso de tiempo transcurrido entre la introducción del fármaco responsable y la aparición de las primeras manifestaciones de eritrodermia. Además, se debe interrogar sobre enfermedades dermatológicas preexistentes que puedan asociarse al cuadro dermatológico, sobre antecedentes atopia o síntomas sistémicos que puedan sugerir un tumor maligno (astenia, adinamia, o pérdida de peso sin explicación).

### **2. Examen físico:**

- Frecuencia cardíaca, presión arterial y perfusión periférica.
- La piel y las mucosas y realizar.
- Uñas: buscar signos de psoriasis o leuconiquia.
- Mucosa oral: buscar signos de enfermedad ampollar autoinmune.
- Ganglios linfáticos: buscar signos de tumores malignos.
- Organomegalia: buscar signos de linfoma.

### **2. Solicitar laboratorio:**

- Hemograma con fórmula y recuento de plaquetas.
- Glucemia.
- Uremia y creatininemia.
- Ionograma.
- Calcemia y fosfatemia.
- VES.
- Uricemia.
- Hepatograma completo.
- Albuminemia.
- Orina completa.
- Elisa para VIH.

En el laboratorio se puede observar leucocitosis ( $>10,000/\text{mL}$ ), niveles elevados de PCR y velocidad de eritrosedimentación (VES), incremento de neutrófilos ( $>7000/\text{mL}$ ), eosinofilia (relativa o absoluta), falla renal, hipoalbuminemia, hipocalcemia e hiperuricemia.

**3. Efectuar biopsia de piel para estudio histológico.** Se deben realizar 2 o más biopsias cutáneas para histología. De inicio, se sugiere tomar varias muestras en sitios distintos, de las lesiones más características o representativas, para incrementar el rédito diagnóstico. Los estudios histopatológicos en la eritrodermia que buscan determinar su etiología, tienen una exactitud diagnóstica que oscila entre el 53% al 66%, cuando este procedimiento se realiza en forma aislada, es decir sin correlación clínica ni evaluación de la respuesta terapéutica. La psoriasis, el eccema, la micosis fungoide y la reacción a drogas se han descrito como aquellas causas en las cuales la histología colabora para confirmar el diagnóstico etiológico. En la eritrodermia causada por fármacos el estudio histológico de la piel afectada suele evidenciar una dermatitis de interfase caracterizada por degeneración hidrópica de la capa basal epidérmica, linfocitos en la capa basal de la epidermis y cuerpos coloides (células apoptóticas).

**4. Otros estudios complementarios:** en aquellos casos en los cuales se deba establecer diagnóstico diferencial con entidades autoinmunes se puede realizar biopsia de piel para inmunofluorescencia directa y en aquellos que se desee descartar linfoma cutáneo se puede efectuar citometría de flujo de sangre periférica y reordenamiento del gen del receptor de linfocito T.<sup>1,3-5</sup>

## ¿CÓMO SE EFECTÚA EL TRATAMIENTO DE LA ERITRODERMIA POR FÁRMACOS?

El tratamiento de la eritrodermia por fármacos se fundamenta en lo comunicado en reportes de casos.

### CUIDADOS GENERALES

Se recomienda en todos los casos:

1. Suspender el o los agentes responsables o sospechosos.
2. Se sugiere la hospitalización en los pacientes con eritrodermia aguda o sintomática y aquellos que son clínicamente inestables (falla renal o cardíaca).
3. Los pacientes deben ubicarse en un ambiente cálido (30 a 32°C) y húmedo para prevenir la hipotermia. El alivio sintomático del dolor de la piel y el prurito suele requerir un cuidado intensivo con emolientes y apósitos húmedos.
4. Para el tratamiento sintomático de la inflamación de la piel y el prurito se sugiere el uso de corticosteroides tópicos de potencia baja para los pliegues corporales y la cara, y corticosteroides de potencia media para otras áreas del cuerpo, 1 a 2 veces por día, por cortos periodos de tiempo. Los antihistamínicos H1 de segunda generación pueden ser útiles para reducir el prurito.
5. Se debe realizar la evaluación periódica de las mucosas oral, ocular y genitourinaria. En aquellos casos en los cuales existe afectación oral que impide la ingesta de bebidas y alimentos, se puede considerar la colocación de una sonda nasogástrica y la hidratación parenteral. En caso de compromiso genitourinario, se puede considerar la colocación de una sonda vesical. Cuando existe compromiso ocular se recomienda solicitar la evaluación por oftalmología.<sup>1-6</sup>

### TRATAMIENTO ESPECÍFICO

En los casos graves puede utilizarse **meprednisona** 1 mg/kg/día o equivalentes. No se encuentra estipulado la duración recomendada del tratamiento.

## ¿CÓMO DEBO CONTROLAR AL PACIENTE DURANTE SU HOSPITALIZACIÓN?

- Control clínico diario.
- Estudios de laboratorio (su frecuencia dependerá de hallazgos previos).
- Hemograma completo con fórmula y recuento de plaquetas.
- Glucemia.
- Uremia y creatininemia.
- Hepatograma completo.
- Otras determinaciones cuyos valores están alterados en estudios previos.
- Valorar de acuerdo a la evolución del paciente la necesidad de corticoides en aquellos casos que aún no lo reciban; y en los casos que ya lo están recibiendo comenzar el descenso de las dosis cuando el cuadro clínico haya resuelto.
- Valorar de acuerdo a la evolución del paciente la necesidad de sustitución de líquidos y electrolitos, así como apoyo nutricional. Controlar en particular el aporte proteico, ya que estos pacientes pueden perder hasta 9 g de proteína por m<sup>2</sup> de superficie corporal por día.
- Evaluar la medicación que se le agregue al paciente durante la hospitalización para evitar las reacciones cruzadas.
- Importante: a pesar del diagnóstico correcto y el manejo adecuado el cuadro de eritrodermia puede durar por 2 a 6 semanas.
- Realizar la pesquisa y tratamiento de las posibles infecciones cutáneas. Considerar de acuerdo a las lesiones de la piel o la presencia de fiebre, la utilidad de realizar cultivos bacteriológicos y micológicos de piel y sangre, hisopados para IFD o PCR para virus herpes.<sup>1-6</sup>

## ¿QUÉ INDICACIONES LE DOY AL ALTA A MI PACIENTE?

- Se debe indicar al paciente como continuar con las medidas de cuidado general y el tratamiento específico. En aquellos pacientes con eritrodermia que han requerido corticoides sistémicos se debe indicar como continuar con los mismos.
- Se debe especificar por escrito al paciente y a la familia, así como dejar asentado en la historia clínica, a qué fármaco el paciente presentó la eritrodermia y porque no puede recibirlo en el futuro.
- El paciente y sus familiares de primer grado no pueden volver a recibir el fármaco responsable del cuadro.

## ¿CÓMO PUEDO IDENTIFICAR AL FÁRMACO RESPONSABLE?

La evaluación de causalidad se justifica para evitar que el paciente vuelva a recibir el fármaco responsable. En aquellos casos en los cuales no sea sencillo identificar por el interrogatorio al fármaco responsable, y exista más de una droga sospechosa, como por ejemplo en pacientes con polimedicación, se debe derivar al paciente a un especialista para realizar las pruebas necesarias.

### REFERENCIAS

1. Mark DP Davis. Erythroderma in adults. Post TW, ed. UpToDate. Waltham MA. [citado 3 Abril 2018] Disponible en <https://www.uptodate.com>
2. Jadotte Y, et al. Drug Eruptions and Erythroderma. En: John C. Hall, Brian J. Hall, editores. Cutaneous Drug Eruptions, Diagnosis, Histopathology and Therapy. London: Springer-Verlag; 2015. p. 251-258.
3. Jun Li, He-Yi Zheng. Erythroderma: A Clinical and Prognostic Study. *Dermatology* 2012;225:154-162.
4. A Khaled, A Sellami, B Fazaa, M Kharfi, F et al. Acquired erythroderma in adults: a clinical and prognostic study. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2010;24:781-8.
5. Nisha Mistry, MD, Ambika Gupta, Afsaneh Alavi, Gary Sibal. A Review of the Diagnosis and Management of Erythroderma (Generalized Red Skin). *Advances in skin and wound care*, 2015; 28: 228-236
6. Cuellar- Barboza A, Ocampo-Candiani J, Herz- Ruelas M. Eritrodermia en el adulto: un enfoque práctico para el diagnóstico y tratamiento. *Actas Dermo-Sifiliográficas* 2018;109: 777-790.
7. Megna M, Sidikov A, Zaslavsky D, Chuprov I, Timoshchuk E, et al. The role of histological presentation in erythroderma. *Int J Dermatol* 2017; 56: 400-404

## DRESS

## ¿QUÉ ES EL DRESS?

La reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS, *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) o el síndrome de hipersensibilidad inducido por drogas (DIHS, *Drug Induced Hypersensitivity Syndrome*) es una reacción adversa a fármacos, grave y potencialmente fatal, que se presenta con manifestaciones cutáneas y sistémicas asociadas a eosinofilia.<sup>1</sup>

Su incidencia se estima en 1 cada 1.000 a 10.000 individuos expuestos a la droga. Se suele presentar con mayor frecuencia en adultos que en niños y afecta a ambos sexos por igual.

Los fármacos que lo desencadenan con mayor frecuencia se listan en la Tabla 6.

**Tabla 6. Fármacos asociados con frecuencia a DRESS <sup>1</sup>.**

<b>Anticonvulsivantes</b>	Carbamacepina, fenobarbital, difenilhidantoína, lamotrigina, ácido valproico, zonisamida
<b>Antibióticos</b>	Ampicilina, cefotaxima, estreptomina, etambutol, dapsona, isoniacida, metronidazol, minociclina, pirazinamida, quinina, rifampicina, sulfasalazina, trimetoprima/sulfametoxazol, vancomicina
<b>Antivirales</b>	Abacavir, efavirenz, nevirapina, zalcitabina
<b>AINES</b>	Ibuprofeno, celecoxib
<b>Antidepresivos</b>	Bupropion, fluoxetina, olanzapina
<b>Antihipertensivos</b>	Amlodipina, captopril,
<b>Biológicos</b>	Efalizumab, imatinib, vemurafenib
<b>Misceláneas</b>	Allopurinol, eritropoyetina, mexiletina, omeprazol, ranelato de estroncio, ranitidina

**IMPORTANTE: Cualquier fármaco puede causar DRESS**

## ¿POR QUÉ SE PRODUCE EL DRESS?

El DRESS es una reacción de hipersensibilidad retardada de tipo IVb. Se ha demostrado que en su patogenia intervienen la predisposición genética de los individuos, la activación de sistema inmune por la interacción del fármaco con receptores inmunológicos (HLA, TCR) y la reactivación de los virus herpes 6 (HHV-6), herpes 7 (HHV-7), citomegalovirus (CMV) y virus Epstein Barr (VEB). Para explicar cómo estos elementos se relacionan entre sí, se postulan dos hipótesis. La primera propone que el uso de un fármaco particular, por un individuo que posee una predisposición genética, desencadena la activación y expansión de los linfocitos T, con la consiguiente respuesta inmune a la droga. Se postula que la misma ocasiona la disminución de los linfocitos B y las inmunoglobulinas, lo que favorece la reactivación de los virus de la familia herpes. La segunda hipótesis sugiere que el uso del mismo fármaco en el mismo paciente, origina la reactivación viral en primer lugar. Esta sería a su vez responsable de la amplificación de la respuesta inmune celular, la cual originaría la respuesta inmune al fármaco y sus manifestaciones clínicas.<sup>1,2</sup>

## ¿CÓMO SE MANIFIESTA?

La demora evocadora, desde la ingesta del fármaco hasta el desarrollo del cuadro clínico, es de 2 a 12 semanas. El cuadro suele comenzar con fiebre, odinofagia y/o astenia. Estos síntomas suelen preceder a la aparición de las lesiones cutáneas.<sup>1</sup>

### MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

El DRESS se suele presentar con un exantema morbiliforme, que puede tener acentuación folicular. Este exantema se puede asociar a lesiones en diana, purpúricas, pústulas, vesículas y/o

ampollas. Las lesiones son infiltradas o edematosas. Suelen comenzar en el tronco, luego se extienden a los miembros superiores y, por último, comprometen los miembros inferiores.<sup>1,2</sup> El edema de la cara se observa en 30 a 50% de los pacientes y, en ocasiones, se acompaña de edema de manos y pies.

De forma menos frecuente, los pacientes pueden presentar lesiones pustulosas generalizadas (PEGA), eritrodermia, lesiones cutáneas compatibles con eritema multiforme, características del Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o de la necrólisis epidérmica tóxica (NET). Los casos en los cuales el cuadro se presenta con criterios de diagnóstico de DRESS y manifestaciones clínicas cutáneas compatibles con PEGA, SSJ o NET, se denominan síndrome de DRESS con características de superposición. El término síndrome de superposición se reserva para designar a aquellos casos que cumplen criterios de diagnóstico probable o definitivo de dos reacciones adversas cutáneas graves (DRESS, PEGA, NET).<sup>3</sup>

### MANIFESTACIONES DEL COMPROMISO SISTÉMICO

El compromiso sistémico del DRESS se suele presentar dentro de las primeras 4 semanas del cuadro.<sup>4</sup> Este suele afectar con mayor frecuencia al sistema linfático y hematológico. Se presenta con linfadenopatías mayores a 1 cm en más de dos territorios ganglionares, leucopenia inicial que luego evoluciona a leucocitosis, eosinofilia en 50% de los casos y/o linfomonocitosis atípica que puede simular enfermedades oncohematológicas. De lo anterior, es destacable el hecho de que pueden existir casos de DRESS sin eosinofilia y además explica porqué este cuadro también era conocido como pseudolinfoma por fenitoína. Con menor frecuencia, el cuadro se puede presentar con un síndrome hemofagocítico el cual se manifiesta con tricitopenia, elevación de la enzima lactato deshidrogenasa (LDH), de la ferritina plasmática e hipertrigliceridemia.<sup>4</sup>

El **hígado** es el órgano afectado con mayor frecuencia (70% de los casos) y la principal causa de muerte de este síndrome. Existen diferentes patrones de afectación hepática. Un estudio reciente conducido por Chung Lin y colaboradores demuestra que el patrón de daño hepático más común es el colestásico y se manifiesta con elevación de la fosfatasa alcalina leucocitaria (FAL) en el 35% de los pacientes, seguido en frecuencia por un patrón mixto caracterizado por alteración de la FAL y las transaminasas en 25% de los casos, y por último por el daño hepatocelular aislado en 20%. Esto es importante, dado que distintos criterios de diagnóstico propuestos para esta patología, como los de Bocquet y los JSCAR, contemplan sólo la elevación de la transaminasa oxalacética como criterio de daño orgánico.<sup>5</sup>

El **compromiso renal** se presenta en 10 a 30% de los pacientes con DRESS. Afecta con mayor frecuencia a ancianos o pacientes con daño renal previo. Se suele presentar con un cuadro compatible con una nefritis intersticial.<sup>4</sup>

El **daño pulmonar** se manifiesta en 20% de los casos con enfermedad intersticial, consolidación o derrame pleural. Puede ser asintomático o presentarse con tos, expectoración o dolor torácico.<sup>4</sup>

El compromiso del **sistema nervioso central** se puede manifestar como meningitis, encefalitis, vasculitis o hemorragia subaracnoidea difusa.<sup>4</sup>

La afección del **tracto gastrointestinal, el corazón y la glándula tiroidea** se suele presentar entre la 4ª y la 8ª semanas desde el inicio del cuadro, con diarrea y hemorragia digestiva, miocarditis de gravedad variable y tiroiditis, respectivamente.<sup>4</sup>

### ¿CUÁNDO DEBO SOSPECHAR DRESS?

Se debe sospechar DRESS en pacientes con exantema que además presentan:<sup>6</sup>

- Edema facial.
- Compromiso cutáneo extenso o eritrodermia.
- Placas infiltradas o edematosas.
- Linfadenopatías, artralgias, fiebre.
- Alteraciones del laboratorio.

## ¿DE QUÉ CUADRO DEBO DIFERENCIAR DRESS DADA SU SEMEJANZA CLÍNICA?

- Exantema viral.
- Sífilis secundaria.
- Enfermedades del colágeno.
- Enfermedad injerto contra huésped.
- Otras farmacodermias simples y graves.
- Síndrome hipereosinofílico.
- Linfomas.

## ¿CÓMO HAGO EL DIAGNÓSTICO DE DRESS?

**1. Interrogatorio:** es fundamental preguntar al paciente y sus familiares por el consumo de medicamentos sistémicos y/o tópicos, halopáticos y/o homeopáticos, así como por aquellos que son de venta libre. Mediante el mismo se debe establecer la relación temporal existente entre la introducción del fármaco y la aparición del cuadro. Es importante ser precisos con las fechas y los lapsos de tiempo para poder identificar la demora evocadora del cuadro (lapso de tiempo transcurrido entre la introducción del fármaco responsable y la aparición de las primeras manifestaciones de DRESS). Para esto se pueden utilizar grillas o tablas que facilitan el proceso de recolección de datos.<sup>6</sup>

**2. Examen físico completo:** examinar la piel y las mucosas, y realizar la palpación ganglionar.

**3. Solicitar laboratorio:**<sup>1,6</sup>

- Hemograma con fórmula y recuento de plaquetas.
- Glucemia.
- Uremia y Creatinemia.
- Ionograma.
- Calcemia, fosfatemia.
- VES.
- Hepatograma completo.
- GGT.
- TGC.
- TP, KPTT.
- Amilasemia, lipasa.
- CPK.
- l- LDH.
- Ferritina.
- Orina completa y orina de 24 horas (con determinación de eosinófilos).
- TSH y T4 (al ingreso y 3 meses).
- Elisa VIH, Elisa VHC, serologías VHB, VDRL cuantitativa.
- PCR cuantitativa HHV-6

En el laboratorio se puede observar leucopenia o leucocitosis (>10,000/mL), niveles elevados de PCR y VES, eosinofilia absoluta, linfomonocitosis atípica, falla renal; elevación de la bilirrubina, la fosfatasa alcalina leucocitaria, las transaminasas, la creatininfosfoquinasa, la lacticodeshidrogenasa, TSH y/o T4. El examen de orina puede evidenciar hematuria y la presencia de eosinófilos.

**4. Efectuar biopsias de piel:** 1 para estudio histológico, 2 para IFD (piel sana perilesional si se contempla entre los diagnósticos diferenciales a cuadros de enfermedades ampollares y piel enferma en casos de sospecha de vasculitis).<sup>7</sup> Con técnicas de rutina (hematoxilina y eosina), la dermatitis de interfase con afección del anexo folicular es el hallazgo histopatológico más frecuente. Sin embargo, la coexistencia de varios patrones inflamatorios en una misma biopsia se puede observar con relativa frecuencia. De éstos patrones se destacan el patrón eccematoso

(espongiosis y exocitosis linfocitaria), la dermatitis de interfase (exocitosis linfocitaria basal con vacuolización de queratinocitos basales y/o apoptosis), el patrón similar a PEGA (pustulosis intracórnea o multilocular subcórnea) y a eritema multiforme (exocitosis linfocitaria con agregados de queratinocitos apoptóticos). La asociación de dos o tres de estos patrones en una misma biopsia es más frecuente en DRESS que en las dermatosis no inducidas por fármacos y, más marcado en los DRESS con compromiso cutáneo grave que en los DRESS menos severos y en las erupciones maculopapulares por drogas. En el infiltrado dérmico los eosinófilos pueden verse en hasta un 20% a 50% de los casos, mientras que los neutrófilos están en un 40%. Una alta proporción de linfocitos T policlonales granzima B+ y CD8+ fueron hallados en los casos de DRESS graves (ampollas y/o eritrodermia). A su vez, pueden encontrarse linfocitos atípicos CD8+, aunque en una baja proporción de casos el análisis de clonalidad T es positivo.<sup>8</sup>

**5. Solicitar radiografía de tórax frente y perfil.**

**6. Solicitar electrocardiograma.**

**7. De acuerdo a las alteraciones de laboratorio, así como a los síntomas y signos que presente el paciente se debe tener en cuenta solicitar:** pruebas funcionales respiratorias, ecocardiograma, RMN de SNC, ecografía renal y punción lumbar para estudio del LCR.<sup>1</sup>

En muchos casos el diagnóstico de DRESS podremos efectuarlo con los datos obtenidos a través del interrogatorio, el examen físico y los estudios complementarios. Sin embargo, es importante recordar que podemos utilizar distintos grupos de criterios de diagnóstico, los cuales serán particularmente útiles en los casos más complejos (Tablas 7 y 8).<sup>9</sup>

**Tabla 7. Criterios de diagnóstico del JScar (Grupo japonés).**

1. Exantema que aparece luego de 3 semanas de iniciado el fármaco
2. Persistencia de síntomas luego de 2 semanas
3. Fiebre
4. Alteraciones hepáticas
5. Alteraciones leucocitarias (al menos una)
a. Leucocitosis
b. Linfomonocitosis atípica
c. Eosinofilia
6. Linfadenopatías
7. Reactivación de HHV 6

**Diagnóstico JScar: con 7 criterios se considera un DRESS típico, con 5 criterios DRESS atípico.**

**Tabla 8. Criterios de diagnóstico de Regiscar.**

(Grupo europeo, app: regiscar score calculator, <http://www.regiscar.org>)

	NO	SÍ	Desconocido
Fiebre (>38.5°C)	-1	0	-1
Adenopatías palpables (>1 cm, en 2 ó más sitios)	0	1	0
Linfocitos atípicos	0	1	0
Eosinofilia	0		0
entre 700-1499 ó 10-19.9%		1	
superior a 1500 ó al 20%		2	
Erupción cutánea	0		0
>50% superficie corporal	0	1	0
al menos 2: edema, infiltración, púrpura o descamación	-1	1	0
biopsia sugestiva DRESS	-1	0	0
Compromiso de órganos internos	0		0
Uno		1	
Dos o más		2	
Resolución en >15 días	-1	0	-1
Diagnósticos alternativos excluidos por, al menos, 3 investigaciones biológicas negativas	0	1	0

**Diagnóstico Regiscar: menos de 2 No DRESS, 2 a 3 CASO POSIBLE, 4 a 5 CASO PROBABLE, 5 o más CASO DEFINIDO**

Es importante destacar que, en ocasiones, los pacientes no cumplen de forma inicial con los criterios necesarios para el diagnóstico, pero esto podría explicarse por el hecho de que son sospechados, detectados y tratados de forma temprana, por lo que no llegan a constituir el cuadro completo.

**¿CÓMO SE EFECTÚA EL TRATAMIENTO DEL DRESS?**

El tratamiento del DRESS se fundamenta en recomendaciones de expertos.<sup>10</sup>

**CUIDADOS GENERALES**

Se recomienda en todos los casos:

1. Hospitalizar al paciente de ser posible.
2. Suspender el o los agentes responsables o sospechosos.

3. Pautas generales del cuidado de la piel con consignas claras para el baño y el uso de emolientes. Se deben evitar los irritantes locales que puedan agravar el cuadro.

### TRATAMIENTO ESPECÍFICO

En los **casos leves** (compromiso cutáneo leve, prurito, sin compromiso de mucosas, compromiso leve de órganos internos, niveles séricos de transaminasa glutámico oxalacética inferiores a 5 veces el límite superior normal) se debe considerar indicar antihistamínicos y/o corticoides tópicos de alta potencia.

En los **cuadros graves** (eritrodermia, SSJ, compromiso de mucosas, compromiso del estado general o de órganos internos) se sugiere iniciar meprednisona 0,5 a 2mg/kg/día vía oral (dosis promedio: 1mg/k/día).

En aquellos casos en los cuales las lesiones cutáneas sean compatibles con **NET** (síndrome de superposición DRESS/NET), el paciente presente **hemofagocitosis, encefalitis, insuficiencia hepática, insuficiencia respiratoria o falla renal** que requiera diálisis se recomienda utilizar gammaglobulina EV (2 gr/kg, a ser administrados en 2 a 5 días). Esta siempre debe ser utilizada de forma conjunta con corticoides dado que un trabajo evidenció aumento de la mortalidad cuando se la utiliza como monoterapia.<sup>2,11</sup> De acuerdo al cuadro, también se sugiere considerar administrar metilprednisolona en pulsos de 500 a 1.000 mg/día por tres días.

En los **casos graves** y con evidencia de **reactivación viral**, algunos autores recomiendan agregar ganciclovir al tratamiento. Se debe tener en cuenta que esta recomendación se fundamenta por el momento en un único caso comunicado con reactivación de HHV6 que fue tratado con corticoides y ganciclovir de forma combinada.<sup>12</sup>

### ¿CÓMO DEBO CONTROLAR AL PACIENTE DURANTE SU HOSPITALIZACIÓN?

1. Control clínico diario.

2. Estudios de laboratorio (su frecuencia dependerá de hallazgos previos):

- Hemograma completo con fórmula y recuento de plaquetas
- Glucemia
- Uremia y creatininemia
- Hepatograma completo
- Otras determinaciones alteradas en estudios previos

3. Valorar de acuerdo a la evolución del paciente la necesidad de corticoides en aquellos casos que aún no lo reciban; y en los casos que ya lo están recibiendo comenzar un descenso lento de las dosis cuando el cuadro clínico y los cambios del laboratorio hayan resuelto. El descenso total del tratamiento debe realizarse en 6 a 12 semanas. Algunos trabajos postulan que el descenso puede ser más lento (3 a 6 meses).<sup>2,4,11</sup>

4. Evaluar la medicación que se le agregue al paciente durante la hospitalización para evitar las reacciones cruzadas.

5. Importante: a pesar del diagnóstico correcto y el manejo adecuado un 20% de pacientes presentan reagudización de los síntomas cutáneos y/o sistémicos en los 7 a 14 días posteriores a la suspensión del desencadenante y del inicio del tratamiento. Esto se considera característico de esta reacción adversa.

6. Los pacientes con DRESS pueden presentar reactivaciones virales de la familia herpes de forma aislada o secuencial. Esto se puede manifestar con nuevos cuadros cutáneos y/o alteraciones del laboratorio. Se ha demostrado que la reactivación del HHV-6 y CMV es más frecuente en pacientes que reciben corticoides sistémicos, mientras que la reactivación del VEB es más común en individuos que no reciben este tratamiento.<sup>13</sup> En todos los casos de DRESS que presenten un nuevo exantema en el transcurso de su evolución se debe realizar un nuevo interrogatorio, evaluar los nuevos medicamentos que esté recibiendo el paciente, tomar nuevas biopsias de piel y obtener muestras que permitan diferenciar una recaída del DRESS en sí misma, de una reactivación viral o una nueva reacción adversa. Para esto puede ser útil realizar biopsias de piel para estudio histológico, y/o PCR cuantitativa en sangre para HHV-6, CMV y EBV.

## ¿QUÉ INDICACIONES LE DOY AL ALTA A MI PACIENTE?

- Se debe indicar al paciente como continuar con las medidas de cuidado general y el tratamiento específico. En aquellos pacientes con DRESS que han requerido corticoides sistémicos se debe realizar un descenso lento de la dosis (6 a 12 semanas).
- Se debe especificar por escrito al paciente y a la familia, así como dejar asentado en la historia clínica, a qué fármaco el paciente presentó el DRESS y porque no puede recibirlo en el futuro.
- El paciente y sus familiares de primer grado no pueden volver a recibir el fármaco responsable del cuadro.<sup>15</sup>

## ¿CÓMO DEBO CONTROLAR A MI PACIENTE LUEGO DEL ALTA?

- Realizar controles clínicos periódicos.
- Recordar que los pacientes pueden presentar miocarditis como parte de las manifestaciones sistémicas, luego del segundo mes de evolución del DRESS.<sup>4</sup>
- Recordar que el DRESS se asocia con el desarrollo de enfermedad tiroidea crónica por lo que debe realizarse controles de TSH a los 3 y 12 meses desde el alta.<sup>4</sup>
- Se ha demostrado de forma reciente que el DRESS está asociado a la aparición de enfermedades autoinmunes tardías por lo que se debe prestar atención al desarrollo de síntomas o signos sugestivos de estas. Las entidades comunicadas con mayor frecuencia son diabetes insulino dependiente, artritis y encefalitis.

## ¿CÓMO PUEDO IDENTIFICAR AL FÁRMACO RESPONSABLE DEL CUADRO?

En algunos pacientes es difícil identificar mediante el interrogatorio al fármaco desencadenante del DRESS, especialmente en aquellos que han comenzado de forma simultánea o próxima en el tiempo más de una droga. En estos casos debemos recordar que el test del desafío o provocación está contraindicado en el DRESS.

Se puede efectuar el **test del parche**, que se realiza “*in vivo*”, 2 a 6 semanas luego de la remisión del cuadro clínico. Tiene una sensibilidad variable que oscila entre el 10 y el 80%, la cual dependería del fármaco, su concentración, los excipientes y la vía de administración.<sup>2,10</sup>

El **test de activación linfocitaria** es una prueba que se efectúa “*in vitro*”, mediante la incubación de los linfocitos del paciente junto al fármaco. Se debe realizar 5 a 8 semanas luego del inicio del DRESS. Tiene una sensibilidad de 60 a 70%, y una especificidad de 85%.<sup>10</sup>

### REFERENCIAS

1. Zain Husan. DRESS Syndrome Part I Clinical perspectives, JAAD 2013; 5 693 e1-693 e13.
2. Descamps V, Ranger-Rogez S. DRESS syndrome. Joint Bone Spine 2014;81:15–2.
3. Bouvresse et al. Toxic epidermal necrolysis, DRESS, AGEP: Do overlap cases exist? Orphanet Journal of Rare Diseases 2012, 7:72.
4. Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Tetsuo Shiohara. Visceral involvements and long-term sequelae in drug-induced hypersensitivity syndrome. Med Clin N Am 2010;94:743–759.
5. Chun Lin I, et al. Liver injury in patients with DRESS: A clinical study of 72 cases. J Am Acad Dermatol 2015;72:984-91.
6. Swanson L. Approach to the patient with a suspected cutaneous adverse drug reaction. Med Clin N Am 2015;99:1337-1348.
7. Ozcan D, et al. The role of human herpesvirus-6, Epstein–Barr virus and cytomegalovirus infections in the etiopathogenesis of different types of cutaneous drug reactions. Int J Dermatol. 2010;49:1250-4.
8. Ortonne N, Valeyrie-Allanore L. Bastuji-Garin S, Wechsler J et al. Histopathology of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a morphological and phenotypical study. Br J Dermatol. 2015; 173: 50–58.

9. Zain Husan. DRESS Syndrome Part II Management. JAAD. 2013; 5: 693 e1-693 e13.
10. Joly P *et al.* Poor benefit/ risk balance of intravenous immunoglobulins in DRESS. Arch Dermatol. 2012;148:543.
11. Moling OI, Tappeiner L, Piccin A, Pagani E, Rossi P, Rimenti G, et al. Treatment of DIHS/DRESS syndrome with combined N-acetylcysteine, prednisone and valganciclovir--a hypothesis. Med Sci Monit. 2012;18:CS 57-62.
12. Ishida T, Kano Y, Mizukawa Y, Shiohara T. The dynamics of herpesvirus reactivations during and after severe drug eruptions: their relation to the clinical phenotype and therapeutic outcome. Allergy 2014; 69: 798.
13. Coughlin CC, Jen MV, Boos MD. Drug Hypersensitivity Syndrome with Prolonged Course Complicated by Parvovirus Infection. Pediatr Dermatol. 2016;33:e364-e365.
14. Suran F. Prevention of severe cutaneous adverse drug reactions: the emerging value of pharmacogenetic screening. CMAJ. 2010; 182: 476-80.

## SÍNDROME DE STEVENS JOHNSON (SSJ)/NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA (NET)

### ¿QUÉ SON EL SSJ Y LA NET?

El síndrome de Steven Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET), así como la forma intermedia de ambas conocida como síndrome de superposición SSJ/NET, son diferentes manifestaciones del espectro de una misma enfermedad grave y potencialmente fatal, la cual se caracteriza por necrosis epidérmica que ocasiona dolor y denudamiento cutáneo.<sup>1-3</sup> En 95% de los casos, estos cuadros constituyen una reacción adversa a fármacos. Los fármacos que los desencadenan con mayor frecuencia se listan en la tabla 9. Se han descrito más de 100 fármacos vinculados con estos cuadros. A su vez, se debe tener en cuenta que en algunos pacientes el cuadro no es desencadenado por drogas, y se puede presentar asociado a infecciones (VIH, VHS, CMV, EBV, *Mycoplasma*, bacterias, hongos y protozoos), vacunas, neoplasias y enfermedades del colágeno (LES).<sup>3</sup>

La incidencia del SSJ se estima en 1,5 a 6 casos por 1.000.000 de habitantes por año, mientras que la de la NET se estima en 0,5 a 1,6. Se suele presentar con mayor frecuencia en mujeres (relación mujer: hombre 1,5:1), ancianos, pacientes con VIH (debido a que tienen depleción de los linfocitos CD4 reguladores), linfomas y tumores de SNC.

**Tabla 9.** Fármacos asociados con frecuencia con SSJ/ NET<sup>1-6</sup>.

<b>Anticonvulsivantes</b>	Carbamacepina, fenobarbital, difenilhidantoína, lamotrigina
<b>Antibióticos</b>	Aminopenicilinas, cefalosporinas, sulfasalazina, trimetoprima/sulfametoxazol, ciprofloxacina, tetraciclina, antifúngicos
<b>Antivirales</b>	Abacavir, efavirenz, nevirapina, zalcitabina
<b>AINES</b>	Fenilbutazona. piroxicam
<b>Biológicos</b>	Vemurafenib
<b>Misceláneas</b>	Alopurinol

## ¿POR QUÉ SE PRODUCEN EL SSJ Y LA NET?

El SSJ/NET es una reacción de hipersensibilidad retardada de tipo IVc. Hasta la actualidad la secuencia precisa de eventos tisulares, celulares y moleculares que intervienen en la patogenia de esta entidad, son comprendidos de forma parcial. Se postula que la administración de un fármaco determinado en un individuo con una predisposición genética particular (Tabla 10), puede desencadenar una respuesta inmunológica y el desarrollo de la enfermedad. Las células claves en la misma son los linfocitos T citotóxicos que expresan el receptor de reclutamiento cutáneo (*skin-homing* CLA) y estimulan la producción de diversas citoquinas y mediadores como IL-15, IL-6, IL-18, FNT alfa, IFN gamma, Fas ligando y granulicina, entre otros. Estos, a través de diversos mecanismos, ocasionan la apoptosis de los queratinocitos y de este modo daño epidérmico característico.

De forma reciente se ha descubierto que la IL-15 tiene un papel clave en la patogenia de este tipo de reacciones adversas a fármacos. Esta citoquina tiene la capacidad de estimular e incrementar la actividad citotóxica de las células involucradas en la patogenia del SSJ-NET, y se constata que sus niveles séricos se correlacionan con la gravedad y la mortalidad de esta patología.<sup>23</sup>

La granulicina es una proteína catiónica, citolítica producida por los linfocitos T citotóxicos y las células natural *killer*. Tiene un papel importante en la aparición y evolución del cuadro, dado que al igual que la IL-15, sus niveles séricos se vinculan con la gravedad y progresión de la enfermedad.<sup>23</sup>

El Fas ligando es una citoquina de la familia del FNT alfa, que es capaz de inducir apoptosis mediante su unión a un receptor de superficie de Fas denominado CD95 Apo I. Este actúa como un sensor que al detectar señales extracelulares específicas, activa una serie de mecanismos que llevan a la muerte programada de la célula.

**Tabla 10.** Predisposición genética y SSJ-NET.

Gen	Etnia	Fármaco
HLA B 1502	Asiáticos, Indios	Carbamazepina
HLA B 5801	Chinos Han	Alopurinol
HLA A 3101	Europeos caucásicos	Carbamazepina

## ¿CÓMO SE MANIFIESTAN EL SSJ Y LA NET?

La demora evocadora, desde la ingesta del fármaco hasta el desarrollo del cuadro clínico, es de 5 a 28 días (hasta 8 semanas).

El cuadro suele comenzar con fiebre, tos y/o astenia. Estos síntomas suelen preceder a la aparición de las lesiones cutáneas.<sup>1-3</sup>

### MANIFESTACIONES CUTÁNEAS

Las manifestaciones cutáneas están presentes en 100% de los casos. El cuadro comienza con la aparición de lesiones en dianas o lesiones en blanco de tiro atípicas y máculas eritemato purpúricas que suelen ser confluentes. Luego, estas suelen dar lugar a la aparición de ampollas flácidas, excepto en palmas y plantas donde pueden ser tensas. Las flictenas suelen aumentar de tamaño cuando se comprime su techo (signo de Asboe Hansen) y dejar erosiones de fondo sangrante cuando este se rompe. El signo de Nikolsky suele ser positivo. Todas estas lesiones suelen ser dolorosas, lo cual las distingue de otros cuadros.

Las mucosas suelen presentar ampollas, erosiones y/o costras. La mucosa oral está comprometida en 71 a 100% de los casos, la mucosa ocular en 50-78% de los pacientes y la mucosa genital en 40 a 63%.<sup>1-3</sup> Según la superficie cutánea que se encuentre afectada, Bastuji-Garin ha propuesto clasificarlo en SSJ, SSJ/NET o NET, según se consigna en la Tabla 11.<sup>4</sup>

**Tabla 11. Clasificación de Bastuji-Garin de SSJ/ NET.**

	<b>SSJ</b>	<b>SSJ/NET</b>	<b>NET</b>
<b>Lesiones cutáneas</b>	Dianas atípicas Máculas purpúricas Flictenas aisladas	Dianas atípicas Máculas purpúricas Flictenas confluyentes	Flictenas Máculas y eritema Erosiones
<b>% superficie corporal afectada</b>	<10%	10-30%	>30%
<b>Compromiso de las mucosas</b>	Erosiones, ampollas, costras serohemáticas	Erosiones, ampollas, costras serohemáticas	Erosiones, ampollas, costras serohemáticas

*Nota: es importante considerar que para el cálculo de la superficie corporal denudada deben tenerse en cuenta las áreas denudadas y las potencialmente denudables que muestran signo de Nikolsky positivo.*

#### MANIFESTACIONES DE COMPROMISO SISTÉMICO

El compromiso sistémico del SSJ/NET se suele presentar de forma simultánea a la afectación cutánea.<sup>1-3</sup>

La afectación pulmonar se presenta en el 30% de los casos. Se debe al daño del epitelio respiratorio y puede manifestarse con tos, disnea e insuficiencia respiratoria.

El compromiso renal se produce como consecuencia del daño glomerular y tubular mediado por las citoquinas que ocasionan este cuadro, así como de la hipovolemia y el shock que suelen acompañarlo. Se manifiesta como insuficiencia renal aguda y esto se evidencia por un ascenso de la uremia y creatininemia.

El compromiso del tubo digestivo se debe al edema de pared intestinal y al daño del epitelio. Se puede manifestar con dolor abdominal, diarrea y hemorragia digestiva.

El daño hepático afecta al 10% de los casos y se presenta con elevación de las transaminasas, colestasis y/o insuficiencia hepática.

#### ¿CUÁNDO DEBO SOSPECHAR SSJ Y NET?

Se debe sospechar SSJ o NET en pacientes con exantema que al examen clínico presenten:

- Dianas atípicas.
- Erosiones mucosas.
- Ampollas.
- Dolor cutáneo.
- Signo de Nikolsky positivo.
- Denudamiento cutáneo.
- Fiebre.

#### ¿DE QUÉ CUADROS DEBO DIFERENCIAR AL SSJ/NET DADA SU SEMEJANZA CLÍNICA?<sup>1-3</sup>

- Enfermedad por IgA lineal por fármacos.
- Síndrome estafilocócico de la piel escaldada.
- Enfermedad injerto contra huésped aguda grave.
- Pustulosis exantemática aguda y generalizada.

- DRESS.
- Eritema tóxico por quimioterapia.
- Eritema fijo por drogas generalizado.
- Síndrome de Sweet.

## ¿CÓMO HAGO EL DIAGNÓSTICO?

El diagnóstico de SSJ, SSJ/NET y NET se realiza a través del interrogatorio, el examen físico y los hallazgos de los estudios complementarios.<sup>1-7</sup>

**1. Interrogatorio:** es FUNDAMENTAL preguntar al paciente y sus familiares por el consumo de medicamentos sistémicos y/o tópicos, halopáticos y/o homeopáticos, de prescripción médica y/o venta libre. Mediante el mismo se debe establecer la relación temporal existente entre la introducción del fármaco y la aparición del cuadro. Es IMPORTANTE ser precisos con las fechas y los lapsos de tiempo para poder identificar la demora evocadora del cuadro (lapso de tiempo transcurrido entre la introducción del fármaco responsable y la aparición de las primeras manifestaciones de SSJ o NET). Para esto se pueden utilizar grillas o tablas que facilitan este proceso de recolección de datos.<sup>6</sup>

**2. Examen físico:** debe ser completo, recordar examinar las mucosas y realizar la palpación ganglionar. Suele evidenciar lo mencionado con anterioridad.

**3. Solicitar laboratorio:**

- Hemograma con fórmula y recuento de plaquetas.
- Glucemia.
- Uremia y creatininemia.
- Ionograma.
- Calcemia, fosfatemia.
- VES.
- Hepatograma completo.
- GGT.
- TGC.
- TP, KPTT.
- Orina completa.
- Serologías virales (HIV, VHB, VHC).
- Serologías para *Mycoplasma spp.*
- Hemocultivos y urocultivo.
- Test de embarazo.

En el laboratorio se puede observar leucocitosis (>10,000/mL), eosinofilia absoluta, linfomonocitosis atípica, niveles elevados de PCR y VES, falla renal; elevación de la bilirrubina, la fosfatasa alcalina leucocitaria y las transaminasas.

**4. Efectuar biopsias de piel:** si bien el diagnóstico es fundamentalmente clínico, el estudio histológico es de gran ayuda para detectar los cuadros que comienzan como un exantema sin signos clínicos específicos. Es por esto que es fundamental la toma de biopsias para estudio histológico y para IFD (piel sana perilesional) si se contemplan entre los diagnósticos diferenciales cuadros de enfermedades ampollares. Algunos autores sugieren que el estudio histológico de la piel denudada de forma espontánea sería suficiente para el diagnóstico.

El estudio histológico de la piel afectada en las etapas iniciales de SSJ-NET revela la presencia de queratinocitos necróticos aislados, ubicados en los estratos basales e intermedios de la epidermis. En las etapas más tardías, se pueden apreciar ampollas subepidérmicas, con necrosis confluyente de queratinocitos y un infiltrado mononuclear perivascular de magnitud variable.

En otras reacciones adversas a fármacos las ampollas pueden desarrollarse como consecuencia de espongiosis grave o marcados cambios de interfase autoinmunes precipitados por drogas, tales como en la enfermedad lineal por IgA, penfigoide ampollar, epidermólisis ampollar adquirida, pénfigos y pseudoporfiria inducida por drogas. En estas no existen características histológicas que diferencien los casos idiopáticos de los producidos por fármacos tanto con las técnicas de rutina

con hematoxilina y eosina como por inmunofluorescencia. Algunos autores sostienen que la inmunotinción con el anticuerpo monoclonal anti 32-2B que detecta desmogleína 1 y 3 es capaz de discernir entre los pénfigos vulgares idiopáticos de los inducidos por drogas. Las formas idiopáticas de pénfigo muestran un patrón irregular de tinción, mientras que las formas inducidas por drogas un patrón “normal”<sup>8</sup>.

5. Efectuar biopsia de piel para cultivo por gramo de tejido para bacterias, hongos y micobacterias.

6. Solicitar radiografía de tórax frente y perfil.

7. Solicitar electrocardiograma.

8. Realizar oximetría del pulso.

## ¿CÓMO SE EFECTÚA EL TRATAMIENTO DEL SSJ/NET?

El tratamiento del SSJ/ NET se fundamenta en recomendaciones de expertos.

### CUIDADOS GENERALES

En todos los casos:

1. Suspender el o los agentes responsables, sospechosos e innecesarios.<sup>1-7</sup>

2. Se debe hospitalizar al paciente en una unidad de cuidados críticos o quemados, donde pueda ser evaluado, tratado y seguido por un equipo médico entrenado en el manejo de esta patología.<sup>10</sup> Se recomienda que el paciente esté en una habitación individual, con temperatura controlada, con sistema de circulación de aire cerrada y filtro.

3. Aplicar a todos los pacientes el SCORTEN en los días 1 y 3 de hospitalización para estimar el pronóstico (Tablas 12 y 13).<sup>9</sup>

**Tabla 12. SCORTEN.**

Edad > 40 años	1
Frecuencia cardiaca >120 latidos/min	1
Neoplasias sólida o hematológica	1
Desprendimiento epidérmico (piel denudada o potencialmente denudable >10% (día 1)	1
BUN >28 mg/dl	1
Glucemia >252 mg/dl	1
Bicarbonato <20 mEq/L	1

**Tabla 13. Tasa de mortalidad acorde a SCORTEN.**

SCORTEN	Mortalidad
0	1%
1	4%
2	12%
3	32%
4	62%
5	85%
6	95%
7	99%

### TRATAMIENTO DE SOSTÉN

El tratamiento de sostén o cuidados generales son fundamentales en el manejo de los pacientes con SSJ o NET dado que disminuyen la mortalidad de esta patología.<sup>1</sup>

Para llevar a cabo el mismo es importante considerar que:

1. Es fundamental instaurar un adecuado **manejo de la hidratación**. Shiga y colaboradores luego de estudiar 22 pacientes determinan que los pacientes con SSJ/ NET **NO** tienen los mismos requerimientos que los grandes quemados, y proponen una fórmula especial para la reposición de líquidos (2 ml/kg/% de superficie comprometida).<sup>11</sup> Esta puede resultar de utilidad para comenzar el tratamiento, el cual luego continuará de acuerdo a los signos vitales, estado de hidratación, diuresis, otros parámetros clínicos y de laboratorio de cada paciente.

2. Es importante efectuar una adecuada **alimentación**. Se prefiere la vía enteral pero en caso de no ser posible se optará por la vía parenteral. Se estiman los requerimientos calóricos de estos pacientes con una fórmula que puede resultar útil para el manejo de los pacientes (requerimiento calórico: peso basal (kg) x 24.6 + % de superficie corporal afectada x 4,1 + 940).<sup>1</sup>

3. **No se deben instaurar tratamientos empíricos con antibióticos** dado que esto aumenta la mortalidad.<sup>1</sup>

4. Solicitar evaluación por **oftalmología en todos los casos, otorrinolaringología, urología y ginecología** según la extensión de la afectación de las mucosas.<sup>1</sup>

#### 5. Curaciones locales.<sup>1,12,13</sup>

- Se sugiere no utilizar sulfas excepto que se haya demostrado la sobreinfección cutánea, No usar nitrato de plata, povidona iodada o film.
- Deben ser realizadas por un equipo de 2 o 3 personas, de forma cuidadosa para evitar el trauma de la piel afectada, tratando de que la curación se lleve a cabo en el menor tiempo posible.
- Se deben respetar normas de esterilidad con uso de camisolín, gorro, barbijo y guantes estériles.
- Se sugiere realizar irrigación del tejido afectado con lavados con solución fisiológica. En los casos en los cuales se objetiven signos de sobrecrecimiento bacteriano o infección demostrada se puede realizar antisepsia con gluconato de clorhexidina 0,1% o soluciones con biguanidas.
- En las áreas con flictenas, se sugiere preservar el techo de las mismas como apósito biológico. En las áreas denudadas, se recomienda cubrir con apósitos primarios antiadherentes o sustitutos cutáneos (piel porcina, membrana amniótica, piel cadavérica) colocar sobre estos apósitos estériles y ocluir. En los miembros se puede vendar con venda estéril y en el tronco se podrán utilizar sábanas estériles de tela o sábanas con plata. Se recomienda no utilizar sábanas o campos quirúrgicos de plástico o friselina dado que favorecen la humedad y la maceración de la piel.
- El desbridamiento quirúrgico se reserva para aquellos sitios en los cuales la piel denudada se disponga formando colgajos o escaras, que presenten signos clínicos de infección o sobrecrecimiento bacteriano.
- Las curaciones pueden ser realizadas de forma diaria, cada 48 o 72 horas de acuerdo a las condiciones clínicas del paciente y a la evolución de las heridas.
- Cuidados de la mucosa oral: realizar higiene con clorhexidina y colocar emolientes en los labios (vaselina sólida).
- Se debe considerar cortar el cabello a los pacientes en aquellos casos en los cuales este interfiera con las curaciones y/o favorezca la infección.

6. Controlar de forma adecuada y enérgica del dolor. Para esto se recomienda en uso de paracetamol y opioides. Se sugiere evitar el uso de antiinflamatorios no esteroides dado que pueden incrementar el riesgo de hemorragia digestiva.<sup>1</sup>

### TRATAMIENTO ESPECÍFICO

Debido a la patogenia inmunológica de este cuadro se ha postulado a lo largo de los años la utilidad de distintos fármacos inmunosupresores o inmunomoduladores para su tratamiento. Hasta la actualidad, en los pacientes adultos, los distintos medicamentos empleados no han demostrado de forma uniforme aumentar la sobrevida, ser superiores al tratamiento de sostén o ser mejores unos que otros.<sup>1,3,14-18</sup>

Sin embargo, en la mayor parte de los centros donde se maneja a estos pacientes se instaura tratamiento específico.

Los tres fármacos más utilizados son la ciclosporina, los corticoides y la gammaglobulina endovenosa.

La **ciclosporina** actúa suprimiendo la respuesta linfocitaria que domina el cuadro. Algunos autores sostienen que es el fármaco de primera elección en base a evidencia científica

reciente en la cual se observa una reducción de la mortalidad en los pacientes tratados con el mismo (reducción en el riesgo de mortalidad, MRROE = 0.42). Este medicamento parece ser eficaz en pacientes con un inicio reciente de la enfermedad (menos de 8 días) y progresión de la misma en las últimas 24 horas. La dosis recomendada es de 3-6 mg/kg/día, repartidos en dos dosis, por un máximo de 7 días, seguido de un descenso paulatino de la droga hasta su suspensión 7 a 14 días después. Se recomienda monitorizar los niveles séricos del fármaco con el objetivo de alcanzar valores que se encuentren entre 150 y 200 ng/ml. Está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o evidencia de infección activa no controlada.<sup>17-19</sup>

Los **corticoides** tienen acción sobre los linfocitos y la producción de citoquinas, fundamentalmente el factor de necrosis tumoral alfa. Existe acuerdo sobre su uso en el SSJ, pero no así en la NET. Debido a que han sido vinculados a un aumento de las infecciones y la mortalidad, parece clave que de utilizarlos, se haga en las primeras 48 horas de la evolución de la enfermedad, en dosis altas y por corto tiempo. Se han propuesto diferentes esquemas de tratamiento. Hirahara et al postulan la utilidad de metilprednisolona 1 gr/día por tres días, seguido de 1mg/kg/ día de meprednisona con un descenso rápido. Otros autores proponen el uso de dexametasona IV. Están contraindicados en pacientes con evidencia de infección activa no controlada.<sup>20,21</sup>

La **gammaglobulina humana hiperinmune** (sin sucrosa) actuaría inhibiendo la unión del receptor Fas a su ligando, y de este modo bloquearía el inicio de la apoptosis. Si bien es el tratamiento de primera elección en los niños, actualmente su utilidad en adultos es discutida. Se suele indicar a una dosis de 2 gr/ kg o mayores, que deben ser administradas a lo largo de 2 a 5 días. Las contraindicaciones absolutas de este tratamiento son la agammaglobulinemia A y la sobrecarga de volumen de difícil manejo). Por esto se debería realizar un dosaje de Ig A antes de iniciar el tratamiento. Sin embargo, en los pacientes adultos sin antecedentes de infecciones graves desde la infancia este cuadro es muy poco probable.<sup>14-16</sup>

Otros tratamientos mencionados en la literatura son el etanercept 50 mg SC única dosis y la plasmaféresis.<sup>22</sup>

La elección del tratamiento inmunosupresor va a depender de las características particulares de cada caso. Se debe tener en cuenta el cuadro clínico en sí, los antecedentes y las comorbilidades del paciente, las complicaciones sistémicas que ha presentado en su evolución y el resto de los medicamentos que recibe.

## ¿CÓMO DEBO REALIZAR EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES CON SSJ O NET?

1. Control clínico diario. La reepitelización de las áreas denudadas ocurre desde los bordes o los folículos pilosos. Comienza algunos días después del inicio del tratamiento y se completa hacia las 3 semanas de evolución.

2. Estudios de laboratorio:

- Hemograma completo con fórmula y recuento de plaquetas.
- Glucemia.
- Uremia y creatininemia.
- Hepatograma completo.

3. Considerar la utilidad de tomar biopsias de piel cada 48 horas para cultivo y vigilancia epidemiológica, de acuerdo a la evolución clínica y los hallazgos al examen físico.

4. Valorar la tolerancia del tratamiento iniciado y la necesidad de modificarlo.

5. Evaluar la medicación que se le agregue al paciente durante la hospitalización para evitar las reacciones cruzadas con los fármacos causantes del cuadro.

6. Pesquisar diariamente las posibles complicaciones del cuadro: TEP, disfunción orgánica múltiple, hemorragia digestiva, infecciones.

7. Realizar curaciones periódicas y la evaluación de la reepitelización. Las curaciones deben ser modificadas de acuerdo a la evolución de las áreas denudadas. Si hubiera signos de sobrecrecimiento valorar la necesidad de efectuar la higiene con jabón con clorhexidina o solución

con propil betaína y polihexanida; utilizar como apósito primario alginato de calcio en fibra, parches con plata, placas de hidrocoloide o cremas con colagenasa. En casos seleccionados es de utilidad aplicar membrana amniótica o injertos de piel cadavérica.

Estos pacientes presentan una mortalidad global del 30%. Sin embargo, esta varía de acuerdo a la edad, la gravedad del cuadro, las comorbilidades, las manifestaciones clínicas y la evolución de cada paciente. En el SSJ la mortalidad alcanza 1 a 5%, mientras que en NET es de 25 a 50% según los trabajos consultados.<sup>3</sup> Se describen entre los factores agravantes del curso de la enfermedad al retraso en la hospitalización, el tratamiento previo con antibióticos o el desarrollo de trombocitopenia y leucopenia.<sup>3</sup>

La suspensión rápida del fármaco desencadenante reduce el riesgo de muerte en 30% por cada día.<sup>3</sup>

## ¿QUÉ INDICACIONES LE DOY AL ALTA A MI PACIENTE?

- Se debe especificar por escrito al paciente y a la familia, así como dejar asentado en la historia clínica a qué fármaco el paciente presentó el SSJ/NET y porque no puede recibirlo.
- El paciente y sus familiares de primer grado no pueden volver a recibir el fármaco responsable del cuadro.

## ¿CÓMO DEBO CONTROLAR A MI PACIENTE LUEGO DEL ALTA?

- Realizar controles clínicos periódicos.
- Recordar que los pacientes pueden presentar cicatrices cutáneas, nevos eruptivos o trastornos pigmentarios luego de la reepitelización. En las mucosas pueden existir erosiones persistentes y sinequias, en el cabello puede ocurrir alopecia difusa así como distrofia en las uñas.<sup>3</sup>
- El compromiso ocular es frecuente y en ocasiones grave. Afecta a 35 % de los pacientes y se presenta con xeroftalmia, entropion, simblefaron, sinequias conjuntivales, daño corneal y ceguera. En ocasiones, este puede evolucionar con enfermedad persistente o desencadenar la aparición de enfermedades ampollares autoinmunes como consecuencia del fenómeno de amplificación del epítipo. Debido a esto se recomienda controles periódicos con el oftalmólogo.

## REFERENCIAS

1. Creamer D, Walsh SA, Dziejwski P, Exton LS, Lee HY, Dart JKG, et al. UK Guidelines for the management of SSJ/TEN. *BJD*. 2016;174: 1194-1227.
2. Valeyrie Allanore L, Roujeau JC. Necrolisis epidérmica tóxica. En: Fitzpatrick TB, Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, et al. *Dermatología general*. 8va edición. Buenos Aires. Editorial panamericana 2014; 40:439-448.
3. Chung L, Kea B, Fiorentino DF. Necrolisis epidérmica tóxica. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP et al. *Dermatology*. 3era edición. Spain. Elsevier. 2012: 323-332.
4. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear Nh, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol*. 1993;129:92-96.
5. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, et al. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Assessment of Medication Risks with Emphasis on Recently Marketed Drugs. The EuroSCAR-Study. *J Invest Dermatol*. 2008; 35-44.
6. Lapresta et al. Necrolisis epidérmica tóxica por vemurafenib. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106:682-683.
7. Stern R. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Associations, Outcomes, and Pathobiology-Thirty Years of Progress but Still Much to Be Done. *J. Invest Dermatol*. 2017;137:1004-1.
8. Maruani A, Machet MC, Carlotti A, Giraudeau B, et al Immunostaining with antibodies to desmoglein provides the diagnosis of drug-induced pemphigus and allows prediction of outcome. *Am J Clin Pathol*. 2008; 130:369-74.
9. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2000;115:149-153.
10. Kaffenberger B. Toxic epidermal necrolysis and early transfer to a regional burn unit: Is it time to reevaluate what we teach? *J Am Acad Dermatol.*, 2014;71: 195-6008.
11. Shiga S. What are the fluid requirements in toxic epidermal necrolysis? *J A Burn Care Res*. 2010; 31:100-4.

12. Abela C. The Chelsea and Westminster hospital wound management algorithm. *J Plast Rec Surg.* 2014;67:1027.
13. Suran F. The management of toxic epidermal necrolysis. *Australas J Dermatol.* 2012;55:165-171.
14. Barron SJ, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta-analysis with meta-regression of observational studies. *International Journal of Dermatology.* 2015; 54: 108-115.
15. Huang Y-C, Li Y-C, Chen T-J. The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol.* 2012; 167:242-432.
16. Schwartz, McDonough, and Lee. Toxic epidermal necrosis. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69:173.e1-13.
17. Kirchof MG, MD, Miliszewski MA, Sikora S, Papp A, et al. Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 07.016.
18. González-Herrada et al. Cyclosporine Use in Epidermal Necrolysis Is Associated with an Important Mortality Reduction: Evidence from Three Different Approaches. *J Invest Dermatol.* 2017;137:2092-2100.
19. Roujeau JC. New Evidence Supporting Cyclosporine Efficacy in Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol* 2017;137: 2047-2049.
20. Hirahara K, Kano Y, Sato Y, Horie C, et al. Methylprednisolone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: clinical evaluation and analysis of biomarkers. *J Am Acad Dermatol.* 2013; 69:496-497.
21. Kardaun SH, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 2007;87:144-8.
22. Paradisi A, Abeni D, Bergamo F, Ricci F. Etanercept therapy for toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* 2014;71:278.
23. Valeyrie Allanore L, Bastuji-Garin S, Guegan S, Ortonne N, et al. Prognostic value of histologic features of toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* 2013; (68):e29-35.
24. Downey A, Jackson C, Harun N, cooper A. Toxic epidermal necrolysis: Review of pathogenesis and management. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66: 995-1003.
25. Roujeau JC, Bastuji-Garin S. Systematic review of treatments for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using the SCORTEN score as a tool for evaluating mortality. *Ther Adv Drug Safety* 2011; 2: 87-94.
26. Su SC, Mockenhaupt M, Wolkenstein P, Dunant A, Le Gouvello S, Chen CB, Chosidow O, Valeyrie-Allanore L, Bellon T, Sekula P, Wang CW, Schumacher M, Kardaun SH, Hung SI, Roujeau JC, Chung WH. Interleukin-15 Is Associated with Severity and Mortality in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2017;137:1065-1073.

## FARMACOVIGILANCIA

### ¿QUÉ ES LA FARMACOVIGILANCIA Y POR QUÉ NOS COMPETE A TODOS?

En el año 2002 la Organización Mundial de la Salud definió a la farmacovigilancia<sup>1</sup> (FV) como la ciencia y las actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos.

De este modo la farmacovigilancia permite la implementación de alertas sanitarias y medidas administrativas de regulación y control, contribuyendo al desarrollo de prescripciones y dispensaciones más racionales teniendo en cuenta los efectos adversos producidos por principios activos y/o excipientes notificados al Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFVG).

### ¿CUÁLES SON LOS ASPECTOS REGULATORIOS EN NUESTRO PAÍS?

El Sistema Nacional de Farmacovigilancia se establece en nuestro país por Resolución 706/93 del ex MS y AS y a partir del año 1994 Argentina participa como país-miembro del programa internacional de monitoreo de eventos adversos de medicamentos de la Organización Mundial de la Salud (UMC: Uppsala Monitoring Centre).

Tradicionalmente las notificaciones de reacciones adversas a medicamentos son *espontáneas, voluntarias y confidenciales* y lo siguen siendo para los profesionales de la salud y los pacientes/ consumidores. Sin embargo, entendiendo el rol y el conocimiento que de sus productos tiene la industria farmacéutica, se establece a partir de la puesta en vigencia de la Disposición ANMAT 5358/12 la Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, en Enero de 2013, la obligatoriedad de enviar los reportes de sospecha de efectos adversos de sus productos comercializados. Esta norma aplica al conjunto de reglas, procedimientos operativos y prácticas establecidas que se deben cumplir para asegurar la calidad e integridad de los datos producidos por las notificaciones y otros tipos de datos sobre medicamentos.

## EFFECTIVIDAD Y RIESGO: BENEFICIO Y DAÑO

La estimación del riesgo y el beneficio de los medicamentos en las poblaciones expuestas a ellos es esencial para promover su uso racional y seguro, mejorando de este modo, la adherencia. Cuando los nuevos medicamentos se comercializan, sólo están disponibles los datos sobre farmacología animal, toxicología y la información limitada a los ensayos clínicos sobre su utilización en humanos bajo estrictas condiciones de uso.

A pesar de que la investigación clínica es una herramienta insustituible para determinar los beneficios potenciales del medicamento, ofrece sólo una visión limitada de las posibles respuestas de pacientes que están recibiendo otros medicamentos al mismo tiempo, que tienen otros estados clínicos, nutricionales o comorbilidades. También es conocido que ciertas poblaciones especiales (niños, embarazadas, ancianos, etc) suelen no ser elegibles, por lo que no pueden establecerse todos los grados de eficacia y riesgo en estos grupos.

Además el número de sujetos que han recibido el medicamento en los ensayos clínicos suele ser escaso, tan pocos como 100 y casi nunca más que 5000 personas, por lo que efectos adversos raros no se conocerán antes de la comercialización. A nivel práctico el conocimiento del riesgo sólo se puede lograr cuando decenas de miles de pacientes no seleccionados han sido tratados, y cuando ha sido recogida la información sobre los resultados.

Sabemos que las organizaciones de atención sanitaria, los profesionales de la salud y los pacientes se benefician de la notificación de eventos si reciben como respuesta la información generada en el sistema obtenida mediante la generalización y el análisis de casos similares de otras instituciones, profesionales o pacientes. Si el evento y los resultados del análisis no se notifican a una autoridad externa, las lecciones aprendidas se encuentran atrapadas entre las paredes del lugar donde se generó. La posibilidad de compartir el problema se pierde y la oportunidad de desarrollar soluciones más potentes y generalizables también se pierde. Por el contrario, si el evento se reporta y los hallazgos de la investigación se introducen en una base de datos, este evento se puede sumar a incidentes similares y dilucidar las causas más frecuentes. Una variedad de soluciones pueden surgir, que van desde la modificación de la información en los prospectos o el cambio de condiciones de uso hasta el retiro del medicamento del mercado.

Los principios esenciales elaborados por la Organización Mundial de la Salud en sus Guías para el Reporte de Eventos Adversos y Aprendizaje de Sistemas, “*de la Información a la Acción*”, son los siguientes:<sup>2</sup>

- El papel fundamental de los Sistemas de Reporte de Seguridad de Pacientes es mejorar la seguridad del paciente, aprendiendo de los errores del Sistema de atención de salud.
- El propósito de reportar eventos adversos y errores es fundamentalmente aprender de la experiencia.
- El reporte debe producir una respuesta útil que justifique el recurso utilizado y que estimule más reportes.
- La función más importante de un Sistema de Farmacovigilancia es utilizar el resultado de los datos analizados, la investigación para formular y difundir recomendaciones que permitan cambios en el propio Sistema.

- Los reportes deben ser seguros. Los individuos que informan de los eventos o incidentes no deben ser castigados ni sufrir otros efectos por la presentación de informes.
- Los reportes sólo tienen valor si conducen a una respuesta constructiva. Como mínimo, esto implica informar de los resultados del análisis de los datos. Idealmente, también incluye recomendaciones para generar cambios en los procesos y sistemas de atención de salud.
- El análisis de las causas principales, el aprendizaje y la difusión de las lecciones aprendidas requiere experiencia y recursos humanos y financieros. La agencia regulatoria que recibe reportes debe ser capaz de difundir la información, de formular recomendaciones y de comunicar el desarrollo de soluciones.

Características que tiene que tener un sistema de reporte exitoso para mejorar la seguridad de los pacientes:<sup>2</sup>

1. Reportar es seguro para quien reporta.
2. El reporte produce o genera una respuesta constructiva.
3. Existen recursos humanos y financieros que permiten un adecuado análisis de las causas principales que generó el reporte.
4. El Sistema puede ser capaz de difundir la información sobre los peligros y producir recomendaciones para el cambio.

### **¿CUÁLES SON LAS CARACTERÍSTICAS DE UN BUEN REPORTE DE EVENTO ADVERSO (EAD) EN FARMACOVIGILANCIA?**

Las características de un buen reporte de evento adverso (EAD) incluyen:<sup>3</sup>

1. Descripción de los eventos adversos, incluyendo el momento del inicio de los signos o síntomas.
2. Detalle de los productos terapéuticos sospechados y concomitantes.
3. Características del paciente incluyendo información demográfica, condición médica basal, condiciones de comorbilidades, uso de medicación concomitante.
4. Documentación del diagnóstico de los eventos.
5. Curso clínico del evento y resultado final del paciente.
6. Medidas terapéuticas relevantes y datos de laboratorio basal, durante la terapia y subsecuentemente.
7. Información sobre la respuesta a la suspensión y a la re-instauración del fármaco.
8. Cualquier otra información relevante.

### **¿CUÁNDO, CÓMO Y POR QUÉ ES IMPORTANTE NOTIFICAR LAS REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS?**

**Es importante, a partir de la sospecha del efecto adverso, que el médico a cargo del paciente realice la notificación de la reacción. La misma tiene el objetivo de poder comprender mejor la epidemiología de las reacciones adversas, especialmente las graves en nuestro país, conocer cuales son los fármacos que las originan con mayor frecuencia en nuestra población y poder construir herramientas que permitan nuestro enriquecimiento como comunidad médica y científica.**

En Argentina, la notificación de los efectos adversos, de la falta de eficacia y de otros problemas relacionados con los medicamentos se realiza al Sistema Nacional de Farmacovigilancia, cuyo Efector Central se encuentra en el Departamento de Farmacovigilancia de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologías Médicas (ANMAT), entidad que depende del Ministerio de Salud y Desarrollo Social.<sup>5</sup> La notificación se realiza mediante un formulario disponible en el sitio *web* del ANMAT y se remite por el mismo sitio, o se puede descargar y enviar por correo electrónico, fax o correo postal.

Se deben notificar los efectos adversos o no deseados, los efectos colaterales o secundarios a dosis habituales, los errores de dosis (intoxicaciones) y las faltas de eficacia o

cualquier otro problema relacionado con el medicamento. Es importante destacar que la sospecha de asociación entre el fármaco y el efecto adverso es suficiente para ser notificado. El campo de la FV contempla todos los fármacos aprobados, de elaboración industrial tanto de sintéticos como de biológicos, vacunas, hierbas, suplementos y hemoderivados. Se excluyen a los fármacos no aprobados y los preparados magistrales.

Es importante destacar que la identidad del paciente es de carácter reservado. El notificador se registra a modo de contacto para seguimiento del caso, pero la notificación en ninguna circunstancia es para tomar acción legal contra el notificador, el médico prescriptor, el farmacéutico o el mismo paciente. Las medidas sanitarias que se toman desde el programa de FV están dirigidas a proteger la salud de la comunidad. En caso de detectar efectos nocivos para la salud, la ANMAT tomará medidas regulatorias que pueden ser desde generar advertencias de uso del medicamento mediante adecuación del prospecto hasta, incluso, retirar el producto del mercado si fuera necesario.

## ¿QUÉ SE NECESITA PARA NOTIFICAR?

### ACCESO AL FORMULARIO EN LÍNEA

1. Desde Internet Explorer o Safari ingresar en: <https://www.argentina.gob.ar/anmat> (otros navegadores son incompatibles con el sistema).
  2. Seleccionar “sistemas de vigilancia”.
  3. Seleccionar “farmacovigilancia”.
  4. Seleccionar “Reporte *on line* de efectos adversos”.
- <https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos>

### INICIAR LA CARGA DE DATOS

1. Nótese que donde dice nombre y apellido del paciente solo se incluyen las letras iniciales (la identidad del paciente es reservada).
  2. Los datos marcados en rojo son obligatorios, sin ellos el sistema no permitirá su envío.
  3. Son datos importantes el lote y la fecha de vencimiento del medicamento sospechoso, cuando se sospecha un desvío de la calidad del medicamento, por si se deben tomar medidas sobre éste, por lo que se debe avisar al paciente que guarde el blíster o el envase.
  4. Al final, se debe remitir la ficha.
- También se puede bajar e imprimir una copia del reporte que se ha enviado.
- Ante cualquier duda, se puede recibir asistencia para completar el envío y se puede incorporar más información al envío inicial, para lo cual se debe conocer el código de seguridad para los envíos de seguimiento.

**Colaborar con la farmacovigilancia es parte de nuestro ejercicio profesional. A pesar de que la notificación de los efectos adversos de los medicamentos no es un acto obligatorio, debemos tomar conciencia de que es de buena práctica hacerlo y el beneficio es para toda la comunidad.**

### REFERENCIAS

1. World Health Organization. The Importance of Pharmacovigilance - Safety Monitoring of medicinal products. *Who*. 2002 [citado 11 Abril 2019]:1-52. Disponible en <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/s4893e/s4893e.pdf>.
2. WHO. WHO Draft Guidelines for adverse event reporting and learning systems. 2005 [citado 1 Abril 2019]:1-80. Disponible en [https://www.jeder-fehler-zaehlt.de/lit/further/Reporting\\_Guidelines.pdf](https://www.jeder-fehler-zaehlt.de/lit/further/Reporting_Guidelines.pdf)
3. Brajovic S, Piazza-Hepp T, Swartz L, Dal Pan G. Quality assessment of spontaneous triggered adverse event reports received by the FDA. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2012; 21:565-570.
4. Rainey JM. Drug safety: reporting systems for the general public. *BMJ*. 2012; 345:e4916-e4916.
5. Zambernardi A, Papale RM, Bignone I. Notificación en línea de las reacciones adversas a medicamentos en la Argentina. Nuestra colaboración con el uso seguro de medicamentos. *Dermatología Argentina* Vol. 2018; 24:145-148.

**Gráfico 1. Flujograma: abordaje ante sospecha de RAM.**

