



# TOXICODERMIAS: ETIOPATOGENIA, PATRONES CLÍNICOS Y DIAGNÓSTICO

---

Revisión y puesta al día

TRABAJO DE FIN DE GRADO

**Autores: Javier Gallego Fernández y Marta González Gago**

**Tutora: Rosa María Giménez García**

**Curso 2017-2018**

**Grado en Medicina**



## **RESUMEN**

Las reacciones adversas provocadas por medicamentos son una complicación frecuente e importante en la práctica médica, apareciendo aproximadamente en el 3% de los pacientes hospitalizados; y originan una gran variedad de síndromes, con afectación localizada o multiorgánica. Dentro de estas reacciones, las manifestaciones de piel y mucosas representan la forma más común y la de mayor diversidad morfológica. Por ello, es de gran relevancia en su diagnóstico, tratamiento y prevención el papel del médico responsable del paciente que las presenta; si bien el dermatólogo es quien mejor puede definir el patrón clínico en muchos casos y colaborar en la identificación del agente causal. Suele tratarse de manifestaciones cutáneas inespecíficas que no orientan sobre el fármaco causal, siendo el cuadro clínico más frecuente el exantema maculopapular.

En este trabajo se ha realizado una revisión descriptiva de las distintas toxicodermias que pueden producirse tras la administración de fármacos, así como la fisiopatología y etiopatogenia de las reacciones más frecuentes, su epidemiología, patrones clínicos, diagnóstico, prevención y abordaje terapéutico.

## **ÍNDICE**

INTRODUCCIÓN.....	1
OBJETIVOS .....	1
MATERIAL Y MÉTODOS .....	1
DISCUSIÓN.....	2
1. ETIOLOGÍA.....	2
2. EPIDEMIOLOGÍA.....	3
3. FISIOPATOLOGÍA .....	3
4. PATRONES CLÍNICOS .....	5
5. DIAGNÓSTICO .....	13
6. PREVENCIÓN E IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES DE RIESGO .....	15
7. MANEJO TERAPÉUTICO DE LAS TOXICODERMIAS .....	16
CONCLUSIONES.....	16
BIBLIOGRAFÍA.....	17
ANEXO .....	21

## **INTRODUCCIÓN**

Una toxicodermia, también llamada farmacodermia, se define como *“cualquier alteración en piel, mucosas o tegumento, secundaria al uso de una sustancia exógena a dosis normales con fines profilácticos, terapéuticos o con intención de alterar una función fisiológica”* (1). Las reacciones cutáneas adversas producidas tras la administración de medicamentos son reconocidas como uno de los principales problemas de salud en todo el mundo y causan costes considerables para los sistemas de atención médica, los cuales resultan a veces difíciles de estimar (2).

Debido a la mayor eficacia de los diversos tratamientos, mayor supervivencia del paciente, cursos de tratamiento prolongados y polimedicación de una población que envejece; la exposición a los medicamentos ha aumentado en frecuencia y duración (2). La mayoría de las reacciones cutáneas adversas a medicamentos siguen un curso benigno; sin embargo, hasta el 2% de todas las reacciones cutáneas adversas son graves y ponen en peligro la vida. Estos incluyen la pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP), el síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos/reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DISH-DRESS), el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN) (3).

## **OBJETIVOS**

El objetivo principal ha sido realizar una revisión y una puesta al día sobre las toxicodermias o reacciones cutáneas inducidas por medicamentos.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realizó una revisión bibliográfica utilizando varias fuentes documentales incluyendo las bases de datos Google Scholar, MEDLINE, PUBMED, Uptodate, Scielo y MEDES para identificar los estudios clínicos y lo existente en la literatura científica relativo al tema, hasta abril de 2018. Se introdujeron los términos descriptores: “toxicodermia”, “farmacodermia”, “reacciones cutáneas adversas”, “adverse cutaneous drug reactions”, “drug hypersensitivity reactions”. Los materiales revisados estaban en su gran mayoría en idioma inglés, y en su minoría en español.

## DISCUSIÓN

### 1. ETIOLOGÍA

Las reacciones medicamentosas se pueden clasificar, en función de su etiología, en inmunológicas y no inmunológicas (2). Sin embargo, algunas reacciones de hipersensibilidad a medicamentos son difíciles de clasificar debido a la falta de evidencia que respalde un mecanismo inmunológico predominante. Estos incluyen ciertas reacciones cutáneas del medicamento (es decir, erupciones maculopapulares, eritrodermia, dermatitis exfoliativa y reacciones fijas del fármaco) y síndromes de hipersensibilidad del fármaco específicos (4). Existen una serie de factores que aumentan el riesgo de sufrir reacciones cutáneas adversas a medicamentos (RCAM): (3,5)

- Factores genéticos: responsables de las reacciones medicamentosas idiosincrásicas por el polimorfismo genético de los diversos sistemas enzimáticos. La asociación con HLA también modifica el riesgo de reacciones adversas.
- Edad: las RCAM son más habituales en las edades extremas de la vida; es decir, en los neonatos por la inmadurez de los sistemas enzimáticos, y en los ancianos por multitud de razones, como errores en la dosificación, interacciones entre distintos fármacos (polimedicación) o alteraciones en la absorción, la distribución y la eliminación del fármaco.
- Sexo: existe una mayor prevalencia en mujeres, con una relación de 1,5-2:1 con respecto a los varones.
- Factores farmacológicos: incluyen la vía de administración; duración; dosis y variación en el metabolismo.
- Reacciones adversas previas a medicamentos.
- Factores ambientales, como la exposición solar, que puede desencadenar o agravar una toxicodermia. Además, hay evidencias de que las erupciones cutáneas son más comunes en pacientes infectados por ciertos virus, como el virus de la inmunodeficiencia humana y el virus de Epstein-Barr (VEB) (el 90% de los pacientes presenta un exantema cutáneo ante la toma de ampicilina o amoxicilina).

La mayoría de las toxicodermias están producidas por unos pocos grupos farmacológicos, que son los antibióticos (betalactámicos y sulfamidas), anticonvulsivantes (fenitoína y carbamacepina), hipouricemiantes (alopurinol), antihipertensivos (inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina [IECA]) y antiinflamatorios no esteroideos/analgésicos (AINEs) (fenilbutazona, aspirina y pirazolonas) (6).

## **2. EPIDEMIOLOGÍA**

Aproximadamente el 45% de todas las reacciones adversas a medicamentos se manifiestan en la piel (7). En los países en desarrollo como India, algunos estudios lo relacionan con 2-5% de los pacientes ingresados (8). En Estados Unidos, más de 100.000 muertes se atribuyen anualmente a reacciones adversas graves a los medicamentos (9). En un estudio realizado por Chatterjee et al. (10) se concluye que la incidencia de reacciones cutáneas adversas inducidas por fármacos es del 2,6% en el ámbito ambulatorio de dermatología. La mayoría de las erupciones de medicamentos son leves, autolimitadas y, por lo general, se resuelven después de que el agente causante desaparezca. Un 25-30% de los casos son considerados graves, produciéndose erupciones graves y potencialmente mortales en aproximadamente 1 de cada 1000 pacientes del hospital (3).

El análisis de los datos elaborado por Chatterjee et al. (10) muestra que los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados fueron antimicrobianos (34.10%), anticonvulsivos (32.88%) y antiinflamatorios (21.51%). Otros menos frecuentes fueron antipsicóticos, antidepresivos, antihipertensivos, anticonceptivos orales, antidiabéticos, insulina, vacunas, contrastes de radio, suplementos de enzimas pancreáticas y preparaciones homeopáticas. Los fármacos más comunes fueron carbamazepina (16.23%), fenitoína (15.15%) y cotrimoxazol. Diversos estudios muestran que los patrones morfológicos más comunes son exantematoso, urticarial y/o angioedema, erupción farmacológica fija y eritema multiforme. Las erupciones exantematosas, también conocidas como erupciones maculopapulares, son las reacciones cutáneas más comunes y representan aproximadamente el 95% de todas las erupciones por fármacos (3,11,12).

Recientemente se ha observado una mayor frecuencia de reacciones cutáneas (7,3%) en una población pediátrica ambulatoria que recibía penicilinas, sulfonamidas o cefalosporinas. La odds ratio de desarrollo de una erupción fue mayor en niños menores de 3 años que en otros grupos (13).

## **3. FISIOPATOLOGÍA**

La etiopatogenia de las toxicodermias es poco conocida aunque se sabe que están implicados tres grandes ejes: las alteraciones del sistema inmune, las alteraciones del metabolismo detoxificador farmacológico y la predisposición genética (14). Desde un punto de vista patogénico, y según la clasificación de Rawlins y Thompson, se diferencian las reacciones adversas a medicamentos en dos grandes grupos principales:

- Dependiente de la dosis, o de tipo A: son predecibles y están relacionadas con las propiedades farmacológicas del fármaco. Son las más frecuentes, e incluyen las sobredosis, las interacciones farmacológicas (inhibición de la acción del citocromoP450), la toxicidad acumulativa, los efectos secundarios, los efectos colaterales,... (13).
- Independiente de la dosis, o de tipo B: impredecibles e independientes de la dosis, representan el 10% de todas las reacciones adversas. Incluyen la idiosincrasia metabólica y las reacciones inmunológicas (tipo I o mediadas por IgE, tipo II o reacciones citotóxicas, tipo III o mediadas por inmunocomplejos, tipo IV o por inmunidad celular retardada) (14).

Con respecto al inicio de los síntomas, las alergias a los medicamentos pueden clasificarse además como inmediatas o tardías, lo que sugiere también el mecanismo inmunológico que subyace a la reacción (15).

Dentro de las reacciones de hipersensibilidad, existen varios mecanismos fisiopatológicos que pueden intervenir para permitir la activación de los mediadores celulares y humorales de la inmunidad adquirida. De manera resumida, se distinguen cuatro grandes tipos de hipersensibilidad de acuerdo con la clasificación de Gell y Coombs (16):

- Tipo I: reacciones humorales de tipo inmediato mediadas por IgE, como la urticaria y el angioedema.
- Tipo II: reacciones citotóxicas directas, como la trombocitopenia.
- Tipo III: reacciones provocadas por complejos inmunitarios, como la vasculitis.
- Tipo IV: reacciones retardadas mediadas por células (exantemas maculopapulosos, eritema pigmentado fijo, SSJ, NET).

Según los criterios de Werner Pichler, se pueden diferenciar dentro del tipo IV varios subtipos de hipersensibilidad que utilizan diferentes vías posibles de activación (17,18):

- IVa: consiste en la activación de los macrófagos a través del interferón gamma y del TNF alfa.
- IVb: se produce la activación de los eosinófilos vía interleucinas 5,4 y 13.
- IVc: está implicada la granzima B.
- IVd: está asociado a los polimorfonucleares neutrófilos.



Dado que los fármacos son, en general, demasiado pequeños para estimular una respuesta inmune (peso molecular <1000 Daltons), se han propuesto varios modelos no mutuamente excluyentes para explicar cómo los fármacos pueden volverse inmunogénicos y activar células T: (18)

El "**modelo de hapteno / pro-hapteno**" propone que un fármaco químicamente reactivo, actuando como hapteno, se puede unir covalentemente a autoproteínas (portadores) creando complejos completamente antigénicos. Estos neoantígenos se procesan mediante una célula presentadora de antígeno (APC), se cargan en las moléculas de HLA y luego se presentan a las células T apropiadas. El pro-hapteno es una droga químicamente no reactiva que se vuelve reactiva al metabolismo (19).

Según la "**hipótesis del concepto pi**", un fármaco químicamente inerte, incapaz de unirse covalentemente a las proteínas, es capaz de "encajar" estructuralmente en el receptor de las células T. Esta interacción no necesita metabolismo ni procesamiento de antígenos. La estimulación inicial del receptor de células T (TCR) se complementa adicionalmente con la interacción TCR-HLA y probablemente debe tener lugar en un contexto de células T hiperreactivas con un nivel umbral de activación bajo (20).

La "**hipótesis del repertorio peptídico alterado**" propone que el fármaco se une al surco de unión al antígeno del HLA modificando así la hendidura de unión al antígeno, y de esta manera altera el repertorio de péptidos propios que están unidos y presentados. Dado que las células T son educadas para ser tolerantes a un conjunto específico de péptidos durante la maduración del timo, la presentación de estos neo-auto-péptidos puede inducir la activación de las células T (21).

La última hipótesis propone que el medicamento en sí mismo o las situaciones concomitantes (por ejemplo, infecciones virales) pueden proporcionar "**señales de peligro**" capaces de regular las moléculas coestimuladoras y las citocinas en las células inmunitarias innatas, lo que facilita la activación inmune (22).

#### **4. PATRONES CLÍNICOS**

Las toxicodermias inducidas por fármacos pueden dar lugar a gran variedad de patrones clínicos (12). A continuación se describen las características clínicas principales de cada uno de los patrones en que puede presentarse cualquier reacción inducida por fármacos: (ver Tabla en Anexos)

- **Erupción maculopapular por fármacos:** la erupción maculopapular, también conocida como erupción morbiliforme o exantema, es el tipo más común de reacciones cutáneas a medicamentos. Se caracteriza por lesiones maculopapulares pequeñas, claras y de color rojo brillante con una distribución simétrica. La erupción a menudo muestra un patrón morbiliforme parecido al sarampión, por lo general comienza en el tronco, involucrando posteriormente la cara y las extremidades (23). Las lesiones pueden fusionarse para abarcar grandes áreas y puede tener un carácter purpúrico en las extremidades inferiores y puede acompañarse de prurito leve. La histopatología muestra infiltración linfocítica perivascular con o sin eosinófilos con cambios epidérmicos mínimos (24).

- **Angioedema / Urticaria inducida por fármacos:** la urticaria es el segundo tipo más común de reacciones cutáneas a medicamentos, y se caracteriza por la aparición repentina de ronchas pruriginosas de color rojo a pálido. La erupción por lo general comienza en minutos o unos pocos días después de haber recibido el tratamiento causante. La urticaria se puede ver en asociación con angioedema o anafilaxia. Un angioedema causado por edema de la dermis profunda, hipodermis y submucosa, por lo general se presenta con hinchazón repentina de los labios, párpados, lengua o genitales como pápulas y placas urticariales profundas (25). La histopatología de la urticaria inducida por fármacos suele ser compatible con la urticaria clásica, que muestra vasodilatación y edema dérmico e infiltración linfocítica perivascular ocasionalmente con unos pocos eosinófilos. La urticaria inducida por medicamentos puede ser inmunológica, que con frecuencia se asocia con la reacción de hipersensibilidad de tipo I, o no inmunológica (23,24).

- **Erupción eccematosa inducida por fármacos:** la erupción eccematosa inducida por fármacos se asemeja al eccema agudo en tronco y extremidades que clínicamente se presenta con eritema generalizado, edema, vesículas y posterior descamación. En casos raros, puede evolucionar a eritrodermia / dermatitis exfoliativa. Histopatológicamente, el sello distintivo del eccema agudo es la espongirosis en la epidermis. La erupción eccematosa por fármacos generalmente ocurre con el uso sistémico de fármacos alergénicos de contacto o sus reactivos cruzados en pacientes previamente sensibilizados por el uso tópico de estos fármacos (23,26).

- **Síndrome de Baboon:** es una dermatitis de contacto simétrica en regiones inversas del cuerpo. Se caracteriza por el inicio agudo de eritema difuso de color rojo brillante en el área glútea y anogenital, generalmente delimitado por bordes afilados y bien definidos (27). A menudo hay eritema simétrico adicional en las ingles y la superficie interna superior de

los muslos en un patrón en forma de V y en otras áreas intertriginosas (axilas) o flexurales mayores (antecubital / poplíteo). El prurito y la sensación de ardor suelen ser los síntomas acompañantes (28). El SDRIFE (exantema intertriginoso y flexural simétrico relacionado con el fármaco) fue propuesto recientemente como otro tipo de erupción farmacológica para reemplazar el término de Síndrome de Baboon en casos inducidos por fármacos alergénicos sin contacto administrados sistémicamente (29).

- **Erupción liquenoide por fármacos:** la erupción liquenoide inducida por fármacos se asemeja al liquen plano idiopático que se caracteriza por pápulas poligonales pruriginosas, pequeñas, brillantes, de rojizas a violáceas, con aspecto escamoso blanco en la superficie causado por las estrías de Wickham. Pueden verse lesiones lineales debidas al fenómeno isomorfo de Koebner. En las erupciones liquenoides suelen ser más confluyentes en el tronco y las extremidades, que generalmente carecen de estrías de Wickham en su superficie. Puede haber una distribución atípica, como en áreas expuestas al sol, lo que sugiere una reacción de fotosensibilidad liquenoide (24).

- **Erupción fija inducida por fármacos:** el FDE (Fixed Drug Eruption) se caracteriza por placas solitarias o múltiples, de forma redonda a ovalada, de color rojizo a morado oscuro en la piel o las mucosas, algunas veces coronadas por vesículas o ampollas. Como característica única, las lesiones en FDE recurren exactamente en el mismo sitio tras la readministración del fármaco causante. Las lesiones comienzan generalmente en minutos y hasta varias horas (de 30 minutos a 8 horas) después de la ingesta del fármaco responsable. Puede acompañarse de síntomas como ardor y picazón. Las lesiones generalmente curan con hiperpigmentación residual (30).

- **Erupción tipo Eritema multiforme:** las partes acrales del cuerpo, como las manos y los pies, que incluyen las áreas palmoplantar, las partes distales de las extremidades, la cara y el cuello, están involucradas con mayor frecuencia en EM clásica que se asocia con el herpes simple y otras infecciones (23,31). Sin embargo, la erupción de tipo EM inducida por fármacos se localiza principalmente de forma simétrica en el tronco y las extremidades. El aspecto focalizado de las lesiones puede ser menos prominente o incluso estar ausente en la erupción por fármacos. El examen histopatológico, que muestra disqueratosis y degeneración hidrópica de las células basales, sirve para confirmar el diagnóstico (31).

- **Erupciones ampollosas por fármacos:** el pénfigo vulgar se caracteriza por ampollas intraepidérmicas flácidas, rápidamente cubiertas de costras, erosiones de la piel y erosiones de las membranas mucosas que las acompañan o preceden. El signo de

Nikolsky está presente. Puede haber un pródrómo urticarial / eczematoso en el pénfigo inducido por fármacos que puede ayudar a diferenciarlo del pénfigo idiopático (24,32). Los hallazgos clínicos del penfigoide inducido por fármacos son generalmente indistinguibles de la forma idiopática que muestra bullas subepidérmicas tensadas, ya sea en una piel eritematosa o normal. Sin embargo, la corta edad de los pacientes debería despertar la sospecha de penfigoide inducido por fármacos (24). La dermatosis IgA lineal inducida por fármacos se suele caracterizar por una erupción vesiculobullosa en disposición anular en el tronco y el área pélvica que puede parecerse a la forma idiopática (24). La pseudoporfiria inducida por fármacos se caracteriza por fragilidad de la piel y ampollas principalmente en áreas expuestas al sol, que se asemejan a la porfiria cutánea tardía (24). A diferencia de la porfiria cutánea tardía, los niveles de porfirina son normales en los casos inducidos por fármacos (33).

- **Erupción pustular / Pustulosis exantemática aguda generalizada inducida por fármacos (AGEP):** se caracteriza por el rápido desarrollo de pústulas pequeñas, superficiales y estériles sobre una base eritematosa. Su forma localizada presenta lesiones en áreas intertriginosas (23). La forma generalizada se caracteriza por una formación extensa de pequeñas pústulas superficiales estériles sobre una base eritematosa, a menudo acompañada de fiebre alta y leucocitosis de sangre periférica (34). Normalmente no hay afectación de la mucosa. La histopatología muestra pústulas epidérmicas subcorneales, espongirosis leve, pocos queratinocitos necróticos y edema dérmico superficial con una infiltración linfocítica que ocasionalmente incluye eosinófilos (24).

- **Erupción acneiforme inducida por fármacos:** en contraste con el acné vulgar, la erupción acneiforme se caracteriza por la aparición repentina de erupción papulopustular monomórfica en la piel de apariencia normal sin comedones, nódulos o quistes. Se ha informado que algunos medicamentos exacerban el acné vulgar (23,35).

- **Fotosensibilidad inducida por fármacos:** la fotosensibilidad, inducida por la combinación de fármacos y radiación ultravioleta (UV), puede ser fototóxica o raramente fotoalérgica, o ambas, en áreas de la piel expuestas al sol como la cara, el cuello (generalmente en forma de V) y sitios extensores de antebrazos y manos (36). La erupción fototóxica por fármacos se asemeja a una reacción exagerada de quemaduras solares caracterizada por eritema, edema, ampollas, llanto y descamación agudamente definidos, que generalmente se resuelven con hiperpigmentación postinflamatoria (23). La reacción es dependiente de la dosis y puede ocurrir en cualquiera que reciba altas dosis del fármaco

inductor y la radiación UV correspondiente (24). Por lo general, comienza a las pocas horas después de la ingestión del fármaco fototóxico y la exposición a una radiación UV relevante. La erupción fotoalérgica por fármacos, que solo se observa en individuos con sensibilización previa al fármaco inductor, se caracteriza por una erupción eccematosa que muestra eritema y vesiculación en la fase aguda, que a menudo se disemina más allá de las áreas irradiadas. La reacción comienza a las 24-48 horas después de la reexposición al fármaco fotoalérgico previamente sensibilizado y la radiación UV relevante (24).

- **Hiperpigmentación inducida por fármacos:** la hiperpigmentación inducida por fármacos puede ser generalizada o localizada, pudiendo ser el resultado de una mayor síntesis de melanina, o la acumulación del fármaco desencadenante o su metabolito, o depósitos de hierro después del daño a los vasos dérmicos. El color de la pigmentación puede ser variable y se asocia frecuentemente con fotosensibilidad (23,37).

- **Erupción purpúrica inducida por fármacos:** la púrpura se caracteriza por máculas o parches de color rojo oscuro a morado, no blanqueables con diascopia, como resultado de la extravasación cutánea de sangre (23). Las principales causas de la púrpura inducida por fármacos son la trombocitopenia ( $<30,000 / \text{mm}^3$ ) y la disfunción plaquetaria. Las lesiones generalmente comienzan desde las extremidades inferiores. Sin embargo, un daño en los vasos sanguíneos pequeños puede dar lugar a una imagen similar, ya sea por mecanismos inmunológicos o por cambios en la permeabilidad vascular (38).

- **Vasculitis inducida por fármacos:** la vasculitis, asociada con la inflamación de los vasos sanguíneos. El tipo más común de vasculitis cutánea es la leucocitoclástica. La vasculitis leucocitoclástica generalmente se presenta con máculas purpúricas y pápulas o placas elevadas de color púrpura con márgenes irregulares (púrpura palpable), ampollas hemorrágicas y ulceración, también conocida como vasculitis necrotizante (11). En el caso de vasculitis urticarial, que muestra ronchas similares a la urticaria clásica pero con una duración de una lesión individual de más de 72 horas, a menudo acompañadas de ardor o dolor y púrpura residual o hiperpigmentación, la presencia de leucocitoclasia y necrosis fibrinoidea en la histopatología de una lesión urticarial conduciría al diagnóstico. La vasculitis urticarial que se acompaña de síntomas sistémicos como fiebre y artralgia / artritis debe hacer pensar en enfermedad del suero o reacción similar a la enfermedad del suero. La vasculitis inducida por fármacos generalmente comienza dentro de 1-3 semanas después de la administración del fármaco causante (11,23).

- **Eritema nodoso inducido por fármacos:** el eritema nodoso (EN) es una paniculitis septal que se presenta con una erupción eritematosa nodular aguda que generalmente se localiza en las zonas extensoras de la parte inferior de las piernas. Puede ser idiopático o estar relacionado con varias enfermedades sistémicas o terapias farmacológicas (39).
- **Dermatitis eritrodérmica / exfoliativa inducida por fármacos:** la dermatitis eritrodérmica / exfoliativa se caracteriza por un eritema confluyente generalizado que a menudo se asocia con descamación y afecta a más del 80% de la superficie corporal. Es una condición con un riesgo significativo de morbilidad y mortalidad. Por lo general, comienza unas semanas después del tratamiento con el fármaco causante (40). Puede acompañarse de prurito, fiebre alta y aumento del tamaño de los nódulos linfáticos. La termorregulación de la piel y el equilibrio líquido / electrolito generalmente están alterados. Puede existir hipoalbuminemia. Hay una tendencia a la infección secundaria (23,24,40).
- **Síndrome de Stevens-Johnson:** se considera que el eritema multiforme (EM), el Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN) representan variantes dentro de un espectro continuo de enfermedad. En SJS, hay erosiones de la mucosa y ampollas en la piel que cubren hasta el 10% del área de la superficie corporal. Por lo general, comienza dentro de 1-3 semanas después de la terapia con el medicamento causante, con síntomas prodrómicos como fiebre, dolor de cabeza, malestar general y mialgia. La cara, el cuello, el tronco y las extremidades, incluidas las palmas y las plantas, generalmente están involucradas (41). La histopatología de las lesiones bullosas muestra una necrosis epidérmica de espesor total con ampollas subepidérmicas. Se trata de al menos un área de la mucosa, como oral, genital, conjuntival, faríngea, laríngea o perianal, que muestra bullas y erosiones hemorrágicas dolorosas. Los labios están típicamente cubiertos con costras hemorrágicas. La tasa de mortalidad es de aproximadamente 5-10% (41,42).
- **Necrólisis epidérmica tóxica:** TEN es la reacción cutánea por medicamentos más severa, con una alta tasa de mortalidad por encima de 30 (41). Similar a SJS, por lo general comienza después de 1-3 semanas de la terapia con el medicamento causante, con síntomas prodrómicos como fiebre, dolor de cabeza, malestar general y mialgia. Inicialmente, hay eritema difuso y sensación de ardor, que evoluciona rápidamente a una erupción maculopapular generalizada, y bullas diseminadas que cubren más del 30% de la superficie corporal además de la afectación grave de las mucosas (43). Hay grandes áreas de erosiones que tienen la apariencia de una quemadura de segundo grado con un signo

positivo de Nikolsky. Las uñas pueden perderse. La mucosa conjuntival, gastrointestinal y urogenital podría estar involucrada llevando a queratoconjuntivitis, hemorragia gastrointestinal y problemas urogenitales como uretritis. La histopatología de las lesiones bullosas muestra una necrosis epidérmica de espesor total con separación subepidérmica. La termorregulación de la piel y el equilibrio líquido / electrolítico generalmente están alterados. La mortalidad se relaciona principalmente con sepsis, desequilibrio de líquidos / electrolitos o hemorragia gastrointestinal. Puede desarrollar bronquitis, neumonía e insuficiencia renal (41,43).

- **Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos (DHS) / erupción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS):** DHS / DRESS es una reacción farmacológica idiosincrásica poco común pero grave con un riesgo significativo de morbilidad y mortalidad. Se define por una erupción maculopapular generalizada y de larga duración o cualquier otra erupción cutánea que progresa ocasionalmente a eritrodermia, acompañada de fiebre de hasta 39 ° C o más, linfadenopatía y afectación visceral (42). La afectación hepática se caracteriza por una elevación aguda de las transaminasas séricas de cinco a diez veces. Pueden existir anomalías renales o hematológicas. (44).

- **Erupción linfomatoide inducida por fármacos / Síndrome pseudolinfoma:** es una reacción potencialmente mortal que se presenta con fiebre, erupción cutánea generalizada, linfadenopatía y afectación de órganos. Puede dar lugar a efectos nocivos si se diagnostica erróneamente como linfoma maligno, y se trata innecesariamente con quimioterapia, ya que puede simular histológicamente otros linfomas, incluida la micosis fungoide (45).

- **Necrosis inducida por fármacos:** la necrosis puede ocurrir con anticoagulantes como warfarina y heparina, y con simpaticomiméticos. La necrosis por warfarina ocurre principalmente en pacientes con deficiencia de proteína C / S o una mutación del factor V de Leiden (46). Los hallazgos cutáneos incluyen petequias que progresan a equimosis, bullas hemorrágicas y necrosis. Es una condición con una alta tasa de morbilidad y mortalidad (2,46).

- **Lupus eritematoso inducido por fármacos:** el lupus clásico inducido por fármacos se caracteriza por la presencia de anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos antihistona, aunque este último no es patognomónico para el lupus inducido por fármacos.. En comparación con el Lupus sistémico idiopático, la presencia de erupción malar, erupción discoide, fotosensibilidad, alopecia y úlceras orales es poco frecuente (47). Los síntomas pueden desarrollarse dentro de un período prolongado hasta un año después del comienzo

del tratamiento. El lupus eritematoso cutáneo subagudo (SCLE) inducido por fármacos puede presentarse con lesiones anulares policíclicas, papuloescamosas o psoriasiformes principalmente en el tronco superior con afectación de la parte inferior de las piernas, que generalmente se respetan en el SCLE idiopático (5,47).

- **Psoriasis / Erupción psoriásica inducida por fármacos:** la psoriasis es una enfermedad inflamatoria crónica de la piel, generalmente caracterizada por parches escamosos, pápulas y placas rojas. A diferencia de muchos otros fármacos que también pueden inducir psoriasis de novo, actualmente se cree que los antipalúdicos solo pueden desencadenar una psoriasis existente (4,23).

- **Reacción similar a la Enfermedad del Suero inducida por fármacos:** los medicamentos también pueden causar una "reacción similar a la enfermedad del suero" (SSLR), que se caracteriza por el desarrollo de erupción cutánea, artralgia / artritis y, con frecuencia, fiebre (48). La erupción cutánea puede ser variable, como la púrpura palpable con / sin vesículas hemorrágicas, lesiones urticariales o lesiones tipo EM. Histológicamente se observa generalmente vasculitis leucocitoclástica o vasculitis urticarial. A diferencia de la verdadera enfermedad del suero, una reacción de hipersensibilidad de tipo III, la vasculitis y la fiebre no son hallazgos consistentes en los casos informados de SSLR. Además, las alteraciones gastrointestinales, la linfadenopatía, los niveles bajos de complemento, los complejos inmunes circulantes y la proteinuria asociada con la afectación renal suelen estar ausentes o raramente informadas en la SSLR inducida por fármacos. Los casos con complejos inmunes circulantes detectados se denominan mejor "enfermedad del suero inducida por medicamentos" (24,48).

- **Hiper / Hipohidrosis inducida por fármacos:** los fármacos pueden alterar la respuesta de sudoración humana, produciendo hiper o hipohidrosis (44).

- **Lesiones de la mucosa inducidas por fármacos:** las erupciones medicamentosas también pueden presentar lesiones de la mucosa, principalmente orales o genitales, que muestran un patrón liquenoide, bulloso / erosivo, aftoso o eritematoso (2). También puede haber síndrome de boca escaldada, xerostomía, alteraciones del gusto / disgeusia e hiperplasia gingival (3,6).

- **Alteraciones en el cabello inducidas por fármacos:** los fármacos pueden inducir cambios en el cabello. La alopecia inducida por fármacos es no cicatricial y generalmente reversible después de la retirada del fármaco (23).



- **Alteraciones en las uñas inducidas por fármacos**: los medicamentos pueden causar cambios en las uñas que a menudo están relacionados con la dosis y desaparecen después de suspender el agente causal (24). Algunos cambios son generalmente asintomáticos y solo causan problemas estéticos, pero puede haber dolorosa onicólisis y abscesos subungueales o uñas encarnadas, paroniquia y granuloma piógeno (23).

## **5. DIAGNÓSTICO**

El diagnóstico de una toxicodermia suele ser difícil de establecer. El primer paso para el diagnóstico es determinar el tipo de reacción, y para esto es esencial un adecuado examen dermatológico, acompañado generalmente de una evaluación histopatológica. El segundo paso es designar un determinado medicamento como la causa de este tipo de reacción (3).

Es fundamental realizar una historia cronológica de los medicamentos que se utilizaron en las últimas semanas o meses antes del inicio de la erupción. El tiempo entre el consumo del fármaco y el inicio de la erupción es una pista importante para identificar el medicamento culpable. Sin embargo, el período de latencia entre el inicio de la terapia y el inicio de la erupción del fármaco puede ser variable (49). Es necesario identificar la historia de erupciones similares en el pasado, la morfología de la erupción y la coexistencia de fiebre y linfadenopatías. Otras causas alternativas de la erupción, como la infección, también deben ser excluidas (3). Los criterios de imputabilidad de fármacos, como la escala de probabilidad de reacciones adversas a los medicamentos de Naranjo u otros criterios de evaluación de causalidad, ayudarían a encontrar una relación causal entre los fármacos y la erupción (50). Una prueba de retirada positiva, es decir, la mejoría de la erupción después de la retirada del fármaco, y una prueba de reintroducción positiva, es decir, la reaparición de la reacción después de la readministración del fármaco, sugeriría una relación causal entre el fármaco y la erupción (49).

La histopatología no es diagnóstica, pero puede ayudar a identificar el tipo de erupción y excluir las condiciones diagnósticas diferenciales (3,5). La microscopía de inmunofluorescencia sería útil para diagnosticar erupciones ampollosas, por ejemplo, pénfigo, penfigoide, dermatosis de IgA lineal y otras reacciones tales como lupus eritematoso y vasculitis (3,7).

Las pruebas in vivo para identificar el fármaco culpable incluyen pruebas cutáneas por punción / raspado / intradérmicas y pruebas de provocación sistémica para reacciones de hipersensibilidad de tipo I; y prueba de parche, pruebas cutáneas por punción / intradérmicas con lecturas tardías de hasta 1 semana, y pruebas de provocación sistémica

para reacciones de hipersensibilidad de tipo IV (51). Se recomienda comenzar primero con pruebas cutáneas abiertas para excluir reacciones inmediatas. Si las pruebas abiertas son negativas después de 20-60 minutos, podrían realizarse las pruebas cutáneas por punción / rascado / intradérmicas con los fármacos sospechosos para el diagnóstico de reacciones de hipersensibilidad tipo I, sin embargo, con una alta tasa de falsos positivos (3). La prueba del parche o Patch test es un paso de diagnóstico importante para algunas erupciones medicamentosas (51). Se pueden realizar pruebas fotostáticas y de fotoparche si hay sospecha de fotosensibilidad inducida por drogas. Un fototest positivo, que muestra una disminución en la dosis mínima de la radiación UVA y UVB requerida para inducir un eritema en un paciente mientras toma el fármaco sospechado, sugeriría una erupción fototóxica inducida por el fármaco. Una prueba positiva de fotoparche con el fármaco sospechoso, por otro lado, contribuiría al diagnóstico de erupción fotoalérgica por fármaco (23,51).

- **Test de detección de IgE específica del fármaco en suero:** en caso de sospecha de toxicodermia relacionada con la reacción de hipersensibilidad de tipo I, es decir, angioedema / urticaria inducidos por fármacos, se pueden determinar los niveles de IgE específicos del fármaco; sin embargo, solo un número limitado de fármacos puede ser investigado por este método (5). Los resultados sugieren, sin embargo, que las pruebas cutáneas ofrecen una mayor fiabilidad y sensibilidad que la determinación de IgE específica de betalactámicos (5,49).

- **Test de activación de basófilos:** en pacientes con reacciones de hipersensibilidad de tipo I, se ha demostrado que una prueba de activación de basófilos por citometría de flujo contribuye al diagnóstico de reacción anafiláctica inducida por fármacos como betalactámicos, AINE y relajantes musculares (2).

- **Test de transformación / activación linfocítica:** como complemento a las pruebas cutáneas en reacciones de hipersensibilidad retardada, la actividad de los linfocitos T específicos del fármaco puede evaluarse in vitro mediante la prueba de transformación de linfocitos (LTT) o la prueba de activación de linfocitos (LAT) (51). Se descubrió que la LTT era positiva, especialmente en la erupción maculopapular, SJS, BS, EM ampolloso, AGEP y DRESS. Por el contrario, fue negativo en FDE y TEN. En LAT, la activación de los linfocitos T se puede medir por medio de CD69 o mediante el análisis del ciclo celular (51). Las respuestas positivas de LTT y LAT a los fármacos in vitro sugieren la implicación de las

células T. Sin embargo, a veces puede faltar relevancia clínica de respuestas LTT/ LAT positivas, requiriendo estudios de confirmación.

- **La prueba de liberación de interferón gamma** de linfocitos in vitro también puede ser una pista útil para el diagnóstico de toxicodermias (7).

La prueba de provocación oral es el único método fiable para descubrir el medicamento responsable (52). Sin embargo, no debe realizarse en erupciones farmacológicas graves, por ejemplo, DRESS, SJS y TEN. Además de encontrar el fármaco culpable, también permitiría encontrar un medicamento alternativo que sería seguro para el paciente. Para este propósito, sería mejor realizar la provocación con un fármaco con un resultado de prueba de parche negativo (52).

## **6. PREVENCIÓN E IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES DE RIESGO**

Varios factores genéticos y no genéticos pueden afectar a las respuestas a los fármacos entre los individuos; en este escenario, la farmacogenómica es la disciplina que estudia las características genéticas de los individuos que influyen en la eficacia y seguridad de los medicamentos (53). Ciertos alelos HLA se han asociado con un mayor riesgo de reacciones retardadas de hipersensibilidad a fármacos. Dado que la expresión de HLA es co-dominante, la predisposición a la hipersensibilidad a medicamentos "simplemente" depende de la presencia del alelo relevante asociado a un fármaco específico (19). Los individuos heterocigotos y homocigotos tienen un mayor riesgo de hipersensibilidad inducida por fármacos, por otro lado, la ausencia del alelo indica que el paciente tiene un riesgo muy bajo de reacción de hipersensibilidad asociada a un fármaco específico. Hasta la fecha, las asociaciones HLA-HDR mejor caracterizadas y con datos farmacogenéticos más robustos incluyen el síndrome de hipersensibilidad a abacavir y reacciones cutáneas adversas graves inducidas por alopurinol y carbamazepina (18).

Actualmente se han descrito asociaciones de alelos HLA específicos y reacciones graves a fármacos en determinados grupos poblacionales, como: HLA-B\*1502 y el SJS/NET inducido por carbamazepina o fenitoína, HLA-B\*5801 y SJS/NET inducido por alopurinol o HLA-B\*5701 e hipersensibilidad por abacavir (53). En la actualidad se debate si el *screening* farmacogenético puede predecir el riesgo de reacciones de hipersensibilidad, aunque existen dificultades añadidas, como la prevalencia variable de un alelo específico en una población determinada o la falta de disponibilidad de métodos rápidos de detección (53). Estas asociaciones genéticas no son suficientes para explicar todas las reacciones,

por lo que esta aproximación genómica precisa de estudios funcionales adicionales para su comprensión total (54).

## **7. MANEJO TERAPÉUTICO DE LAS TOXICODERMIAS**

El fármaco sospechado debe interrumpirse inmediatamente o cambiarse a un agente alternativo que no reaccione de forma cruzada. Así, la retirada rápida de las drogas sospechosas puede disminuir la mortalidad en SJS / TEN. Sin embargo, esto es especialmente difícil en ancianos y en aquellos con múltiples drogas difíciles de reemplazar con indicaciones vitales (3). Para reacciones leves, el tratamiento con antihistamínicos sistémicos y corticosteroides tópicos ayudaría en muchos tipos de reacciones, pero los corticosteroides sistémicos (generalmente 1 mg / kg / día de prednisolona o su equivalente) suelen ser necesarios para las toxicodermias graves, aunque su uso sigue siendo controvertido en TEN. Se debe advertir a los pacientes que no usen el fármaco causante y sus reactivos cruzados en el futuro. Evitar es el mejor tratamiento (2).

## **CONCLUSIONES**

- En nuestro medio asistimos a una población envejecida y en general polimedicada y por lo tanto aumenta la probabilidad de desarrollo de efectos adversos de origen medicamentoso.
- Las reacciones adversas por fármacos, en general, y las toxicodermias, en particular son muy frecuentes y su manejo suponen un coste considerable.
- Es muy importante conocer los factores de riesgo predisponentes y reconocer de forma precoz las distintas toxicodermias
- Los trastornos mucocutáneos constituyen el efecto adverso medicamentoso más frecuente y aunque la mayoría son de carácter benigno, hasta un 2% son graves e incluso fatales.
- Un mismo medicamento puede producir reacciones cutáneas con diferentes patrones morfológicos y un mismo patrón puede estar causado por diferentes compuestos.
- Los grupos farmacológicos más frecuentemente implicados en las toxicodermias son los antimicrobianos, anticonvulsivantes y antiinflamatorios seguidos por psicofármacos, antihipertensivos, anticonceptivos y antidiabéticos.
- Se ha elaborado una tabla resumen con las toxicodermias y los fármacos más frecuentemente involucrados.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Llamas Velasco M. Farmacodermias. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. 2010;10(47):3123-30.
2. Hoetzenecker W, Nágeli M, Mehra ET, Jensen AN, Saulite I, Schmid-Grendelmeier P, et al. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding. Semin Immunopathol. 2016;38(1):75-86.
3. Nayak S, Acharjya B. Adverse cutaneous drug reaction. Indian J Dermatol. 2008;53(1):2-8.
4. Khan DA. Cutaneous drug reactions. J Allergy Clin Immunol. 2012;130(5):1225-1225.e6.
5. deShazo RD, Kemp SF. Allergic reactions to drugs and biologic agents. JAMA. 1997;278(22):1895-906.
6. Abarca-Coloma L, Mawyin-Muñoz C, Peñafiel-Torres J, Soto-Espinoza R. Toxicodermias medicamentosas. Rev MedPre. 2012;2(1):40-9.
7. Gruchalla R. Understanding drug allergies. J Allergy Clin Immunol. 2000;105(6 Pt 2):S637-644.
8. Uppal R, Jhaj R, Malhotra S. Adverse drug reactions among inpatients in a north Indian referral hospital. Natl Med J India. 2000;13(1):16-8.
9. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA. 1998;279(15):1200-5.
10. Chatterjee S, Ghosh AP, Barbhuiya J, Dey SK. Adverse cutaneous drug reactions: A one year survey at a dermatology outpatient clinic of a tertiary care hospital. Indian J Pharmacol. 2006;38(6):429.
11. Sullivan JR, Shear NH. Drug eruptions and other adverse drug effects in aged skin. Clin Geriatr Med. 2002;18(1):21-42.
12. Kauppinen K, Stubb S. Drug eruptions: causative agents and clinical types. A series of in-patients during a 10-year period. Acta Derm Venereol. 1984;64(4):320-4.
13. Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. Cutaneous Drug Reactions. Pharmacol Rev. 2001;53(3):357-79.
14. Orime M. Immunohistopathological Findings of Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions. J Immunol Res. 2017;2017:6928363.
15. Johansson SGO, Bieber T, Dahl R, Friedmann PS, Lanier BQ, Lockey RF, et al. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review

- Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(5):832-6.
16. Pichler WJ, Naisbitt DJ, Park BK. Immune pathomechanism of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(3 Suppl):S74-81.
  17. Bourrain J-L. Toxicodermias. *EMC - Dermatol.* 2017;51(4):1-13.
  18. Fernandez TD, Mayorga C, Guéant JL, Blanca M, Cornejo-García JA. Contributions of pharmacogenetics and transcriptomics to the understanding of the hypersensitivity drug reactions. *Allergy.* 2014;69(2):150-8.
  19. Pichler WJ. Delayed Drug Hypersensitivity Reactions. *Ann Intern Med.* 2003;139(8):683.
  20. Schnyder B, Mauri-Hellweg D, Zanni M, Bettens F, Pichler WJ. Direct, MHC-dependent presentation of the drug sulfamethoxazole to human alphabeta T cell clones. *J Clin Invest.* 1997;100(1):136-41.
  21. Pavlos R, Mallal S, Ostrov D, Pompeu Y, Phillips E. Fever, Rash, and Systemic Symptoms: Understanding the Role of Virus and HLA in Severe Cutaneous Drug Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(1):21-33.
  22. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Drug Hypersensitivity Reactions: Pathomechanism and Clinical Symptoms. *Med Clin North Am.* 2010;94(4):645-64.
  23. Özkaya E, Yazganoglu KD. General aspects of adverse cutaneous drug reactions. *EN: Adverse Cutaneous Drug Reactions to Cardiovascular Drugs.* London: Springer-Verlag; 2014. 3-63 p.
  24. Al-Niaimi F. Drug eruptions in dermatology. *Expert Rev Dermatol.* 2011;6(3):273-86.
  25. Haymore BR, Yoon J, Mikita CP, Klote MM, DeZee KJ. Risk of angioedema with angiotensin receptor blockers in patients with prior angioedema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol Off Publ Am Coll Allergy Asthma Immunol.* 2008;101(5):495-9.
  26. Pichler WJ, Beeler A, Keller M, Lerch M, Posadas S, Schmid D, et al. Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: the p-i concept. *Allergol Int Off J Jpn Soc Allergol.* 2006;55(1):17-25.
  27. Bulur I, Keseroglu HO, Saracoglu ZN, Gönül M. Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (Baboon syndrome) associated with infliximab. *J Dermatol Case Rep.* 2015;9(1):12-4.

28. Winnicki M, Shear NH. A systematic approach to systemic contact dermatitis and symmetric drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE): a closer look at these conditions and an approach to intertriginous eruptions. *Am J Clin Dermatol.* 2011;12(3):171-80.
29. Huynh T, Hughey LC, McKay K, Carney C, Sami N. Systemic drug-related intertriginous and flexural exanthema from radio contrast media: A series of 3 cases. *JAAD Case Rep.* 2015;1(3):147-9.
30. Özkaya Esen. Fixed drug eruption:state of the art. *JDDG J Dtsch Dermatol Ges.* 2007;6(3):181-8.
31. Ahmed I, Reichenberg J, Lucas A, Shehan JM. Erythema multiforme associated with phenytoin and cranial radiation therapy: a report of three patients and review of the literature. *Int J Dermatol.* 2004;43(1):67-73.
32. Brenner S, Goldberg I. Drug-induced pemphigus. *Clin Dermatol.* 2011;29(4):455-7.
33. Ramsay CA. Drug induced pseudoporphyria. *J Rheumatol.* 1991;18(6):799-800.
34. Fernando Suran L. Acute generalised exanthematous pustulosis. *Australas J Dermatol.* 2012;53(2):87-92.
35. Momin SB, Peterson A, Del Rosso JQ. A status report on drug-associated acne and acneiform eruptions. *J Drugs Dermatol JDD.* 2010;9(6):627-36.
36. Scheinfeld NS, Chernoff K, Ho MKD, Liu YC. RETRACTED: Drug-induced photoallergic and phototoxic reactions – an update. *Expert Opin Drug Saf.* 2014;13(3):321-40.
37. Dereure O. Drug-induced skin pigmentation. Epidemiology, diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol.* 2001;2(4):253-62.
38. Cox N. H., Walsh M. L., Robson R. H. Purpura and bleeding due to calcium-channel blockers: an underestimated problem? Case reports and a pilot study. *Clin Exp Dermatol.* 2008;34(4):487-91.
39. Babamahmoudi F, Amuzgar A, Mousavi T, Davoodi L. Erythema nodosum: what should we consider about it? *Casp J Intern Med.* 2016;7(4):304-5.
40. Sharma G, Govil DC. Allopurinol induced erythroderma. *Indian J Pharmacol.* 2013;45(6):627.
41. Ferrándiz-Pulido C, García-Fernández D, Gómez-Morell P, Palao R, García-Patos V. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: revisión de la experiencia clínica en un Hospital Universitario (1989-2008). *Med Clínica.* 2011;136(13):583-7.

42. Paulmann M, Mockenhaupt M. Severe Drug Hypersensitivity Reactions: Clinical Pattern, Diagnosis, Etiology and Therapeutic Options. *Curr Pharm Des.* 2016;22(45):6852-61.
43. Crosi A, Borges González S, Estévez Carrizo F. Reacciones adversas medicamentosas graves: síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. *Rev Med Urug.* 2004;20:172–177.
44. Roujeau J-C. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology.* 2005;209(2):123-9.
45. Choi TS, Doh KS, Kim SH, Jang MS, Suh KS, Kim ST. Clinicopathological and genotypic aspects of anticonvulsant-induced pseudolymphoma syndrome. *Br J Dermatol.* 2003;148(4):730-6.
46. Nazarian RM, Van Cott EM, Zembowicz A, Duncan LM. Warfarin-induced skin necrosis. *J Am Acad Dermatol.* 2009;61(2):325-32.
47. Katz U, Zandman-Goddard G. Drug-induced lupus: An update. *Autoimmun Rev.* 2010;10(1):46-50.
48. Yerushalmi J, Zvulunov A, Halevy S. Serum sickness-like reactions. *Cutis.* 2002;69(5):395-7.
49. Karch FE, Lasagna L. Adverse Drug Reactions: A Critical Review. *JAMA.* 1975;234(12):1236-41.
50. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-45.
51. De la Torre C, Suh Oh HJ. Novedades en el diagnóstico de las toxicodermias. *Actas Dermo-Sifiliográficas.* 2013;104(9):782-8.
52. Aberer W, Bircher A, Romano A, Blanca M, Campi P, Fernandez J, et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy.* 2003;58(9):854-63.
53. Negrini S, Becquemont L. Pharmacogenetics of hypersensitivity drug reactions. *Thérapie.* 2017;72(2):231-43.
54. Negrini S, Becquemont L. HLA-associated drug hypersensitivity and the prediction of adverse drug reactions. *Pharmacogenomics.* 2017;18(15):1441-57.



## ANEXO

<b>TOXICODERMIAS Y FÁRMACOS IMPLICADOS</b>			
<b>PATRÓN CLÍNICO</b>	<b>FÁRMACO INDUCTOR</b>	<b>PATRÓN CLÍNICO</b>	<b>FÁRMACO INDUCTOR</b>
<b>Erupción maculopapular</b>	Antibióticos betalactámicos (amoxicilina, ampicilina), cefalosporinas, antiepilépticos, antibióticos sulfonamida y alopurinol.	<b>Síndrome de Stevens-Johnson</b>	AINEs, alopurinol, barbitúricos, carbamazepina, sulfonamidas, penicilinas y cefalosporinas.
<b>Angioderma/ Urticaria</b>	Betalactámicos, ácido acetilsalicílico, otros AINE, medios de contraste de radio, opiáceos e IECA.	<b>Necrólisis epidérmica tóxica</b>	AINEs, antiepilépticos, sulfonamidas y alopurinol.
<b>Erupción eczematosas</b>	Antibióticos betalactámicos como la amoxicilina, alérgenos de contacto administrados sistémicamente, por ejemplo, mercurio y níquel, drogas alergénicas de contacto o drogas alergénicas sin contacto.	<b>Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos (DHS) / (DRESS)</b>	Antiepilépticos como carbamazepina y lamotrigina, sulfonamidas, alopurinol, terbinafina, vancomicina y nuevos fármacos retrovirales.
<b>Erupción liquenoide</b>	Betabloqueantes, IECA, furosemda, metildopa, diuréticos, estatinas, inhibidores plaquetarios y otros fármacos como las sales de oro y los antipalúdicos.	<b>Erupción linfomatoide</b>	IECA y bloqueantes de receptores de angiotensina, fenitoína y mexiletina.
<b>Erupción fija (FDE)</b>	AINEs, antibióticos e hipnóticos.	<b>Necrosis.</b>	Anticoagulantes como warfarina y heparina, simpaticomiméticos, betabloqueantes y trombolíticos.
<b>Erupción tipo Eritema multiforme</b>	AINEs, antiepilépticos, fenotiazinas, penicilinas y sulfonamidas.	<b>Lupus eritematoso.</b>	Procainamida, hidralazina, isoniacida, minociclina y recientemente los fármacos anti TNF.
<b>Erupciones ampollasas</b>	Fármacos tioril (que contienen radical sulfhidrilo) como el captopril, la penicilamina y el tiomalato de sodio y oro; medicamentos fenólicos como aspirina, rifampicina, levodopa y heroína; y medicamentos como AINEs, IECAs, bloqueantes de canales de calcio, glibenclamida y dipirona.	<b>Psoriasis / Erupción psoriásica</b>	El litio, las sales de oro, los betabloqueantes, los antipalúdicos, los AINES, las tetraciclinas, los antagonistas adrenérgicos, el interferón, el yodo, la digoxina y la clonidina.
<b>Erupción pustular/Pustulosis exantemática aguda generalizada</b>	Antibióticos betalactámicos como amoxicilina y ampicilina, hidroxicloquina, sulfonamidas, terbinafina y diltiazem.	<b>Reacción similar a la Enfermedad del Suero</b>	Penicilinas, cefalosporinas y sulfonamidas.
<b>Erupción acneiforme</b>	Corticosteroides, inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico, anticonvulsivos, antipsicóticos, antidepressivos, litio, inhibidores del TNF-alfa, esteroides anabólicos, danazol, fármacos antituberculosos como isoniazida, anticonceptivos orales y fármacos halogenados.	<b>Hiper / Hipohidrosis</b>	Los inhibidores de la colinesterasa, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los opioides y los antidepressivos tricíclicos pueden causar hiperhidrosis. Los agentes anticolinérgicos antimuscarínicos, los inhibidores de la anhidrasa carbónica y los antidepressivos tricíclicos pueden causar hipohidrosis.
<b>Fotosensibilidad</b>	Tetraciclinas, isotretinoína y psoralenos, diuréticos de tiazida, IECA (captopril), bloqueantes de canales de calcio, amiodarona, quinidina, agentes reductores del colesterol como fibratos, AINEs (piroxicam), sulfonamidas, sulfonilureas, fluoroquinolonas, y las fenotiazinas.	<b>Lesiones de la mucosa.</b>	Bloqueadores de los receptores alfa-adrenérgicos, bloqueadores neuronales adrenérgicos, agonistas de los receptores adrenérgicos alfa-2, antiarrítmicos de clase I, bloqueantes de canales de calcio, betabloqueantes y diuréticos.
<b>Hiperpigmentación</b>	Amiodarona, minociclina, fenitoína, quinidina, antipalúdicos, anticonceptivos orales, fármacos citotóxicos, metales pesados y psicofármacos.	<b>Alteraciones en el cabello.</b>	Causantes de alopecia: citostáticos, carbamazepina, valproato, cimetidina, acitretina, ketoconazol y carbimazol. Causantes de hipertricosis: ciclosporina, interferón, danazol, penicilamina y zidovudina.
<b>Erupción purpúrica</b>	Ácido acetilsalicílico, anticoagulantes y corticosteroides.	<b>Alteraciones en las uñas.</b>	Inhibidores de tirosina quinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (p. Ej. Erlotinib, Gefitinib).
<b>Vasculitis</b>	IECA, hidralazina, amiodarona, diuréticos, quinidina, betabloqueantes, trombolíticos, anticoagulantes, amiodarona, hidralazina, minociclina, el propiltiouracilo y la cocaína adulterada con levamisol.	<b>Dermatitis eritodérmica/ exfoliativa</b>	Sulfonamidas, alopurinol, barbitúricos, derivados de hidantoína, fenilbutazona, carbamazepina, AINEs, sales de oro y litio
<b>Eritema nodoso</b>	Anticonceptivos orales y sulfonamidas.		