





# Farmacodermias por antibióticos

## Antibiotic pharmacoderma

### Farmacodermia devido aos antibióticos

 <http://dx.doi.org/10.35954/SM2020.39.2.2>

María Macarena Castellá González <sup>a</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-5787-0635>

Naomi Roxana Zimalkovski Brener <sup>b</sup>  <https://orcid.org/0000-0002-3920-3038>

(a) Dermatóloga. Servicio de Dermatología, Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

(b) Médico Internista. Servicio de Medicina Interna, Hospital Central de las Fuerzas Armadas.

## RESUMEN

Las farmacodermias son enfermedades de la piel causadas por medicamentos. Constituyen una complicación frecuente en la práctica médica diaria. Este tipo de reacciones representan el 30% de las reacciones medicamentosas adversas y el 5% de las consultas dermatológicas. El médico clínico cumple un rol fundamental en el diagnóstico siendo el dermatólogo quien mejor puede definir los patrones clínicos de manifestaciones cutáneas y colaborar en la identificación del agente causal. Son consideradas como grandes simuladoras, desde formas leves en la mayoría de casos a reacciones cutáneas graves con riesgo vital que alcanzan un 2% de los casos. Todo tratamiento farmacológico puede causar una farmacodermia, la mayoría de episodios producidos por unos pocos grupos, destacando dentro de los más implicados a los antibacterianos. El diagnóstico está basado en la clínica, la asociación a algún fármaco y su correlación con los hallazgos histopatológicos. La piedra angular del tratamiento radica en la identificación y pronta retirada del fármaco sospechoso. Se realiza una revisión descriptiva de reacciones cutáneas adversas producidas por administración de antibacterianos, describiendo los frecuentemente implicados así como los distintos patrones morfológicos de presentación.

**PALABRAS CLAVE:** Antibacterianos/efectos adversos; Enfermedades de la Piel; Hipersensibilidad a las Drogas; Manifestaciones Cutáneas; Síndrome de Hipersensibilidad a Medicamentos; Síndrome de Stevens-Johnson; Tratamiento Farmacológico.

## ABSTRACT

Pharmacodermies are skin diseases caused by drugs. They are a frequent complication in daily medical practice. This type of reaction represents 30% of adverse drug reactions and 5% of dermatological consultations. The clinical doctor plays a fundamental role in the diagnosis, being the dermatologist the one who can better define the clinical patterns of cutaneous manifestations and collaborate in the identification of the causal agent. They are considered to be great simulators, from mild forms in most cases to serious skin reactions with vital risk that reach 2% of the cases. Any pharmacological treatment can cause a pharmacodermia, most of the episodes produced by a few groups, standing out among the most implied ones the antibacterials. The diagnosis is based on the clinic, the association to some drug and its correlation with the histopathological findings. The cornerstone of treatment lies in the identification and early

Recibido para evaluación: Enero 2020

Aceptado para publicación: Junio 2020

Correspondencia: Av. 8 de Octubre 3020. C.P.11600. Montevideo, Uruguay. Tel.: (+598) 24876666 int.1936.

E-mail de contacto: macacastel@adinet.com.uy



withdrawal of the suspected drug. It is carried out a descriptive review of adverse skin reactions produced by the administration of antibacterials, describing the frequently involved ones as well as the different morphological patterns of presentation.

**KEY WORDS:** Anti-Bacterial Agents/adverse effects; Skin Diseases; Drug Hypersensitivity; Skin Manifestations; Drug Hypersensitivity Syndrome; Stevens-Johnson Syndrome; Drug Therapy.

## RESUMO

As farmacodermia são doenças de pele causadas por medicamentos. Eles são uma complicação freqüente na prática médica diária. Este tipo de reação representa 30% das reações adversas aos medicamentos e 5% das consultas dermatológicas. O clínico desempenha um papel fundamental no diagnóstico, sendo o dermatologista aquele que melhor pode definir os padrões clínicos das manifestações cutâneas e colaborar na identificação do agente causal. São considerados grandes simuladores, desde formas leves na maioria dos casos até reações cutâneas graves com risco vital que atingem 2% dos casos. Todo tratamento farmacológico pode causar farmacodermia, a maioria dos episódios produzidos por alguns grupos, destacando dentro dos mais envolvidos os antibacterianos. O diagnóstico é baseado na clínica, na associação a alguma droga e sua correlação com os achados histopatológicos. A pedra angular do tratamento está na identificação e retirada precoce da droga suspeita. É realizada uma revisão descritiva das reações adversas na pele produzidas pela administração de antibacterianos, descrevendo os freqüentemente envolvidos, assim como os diferentes padrões morfológicos de apresentação.

**PALAVRAS CHAVE:** Antibacterianos/efeitos adversos; Dermatopatias; Hipersensibilidade a Drogas; Manifestações Cutâneas; Síndrome de Hipersensibilidade a Medicamentos; Síndrome de Stevens-Johnson; Tratamiento Farmacológico.

## INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define a una reacción adversa a medicamentos (RAMs) como “cualquier respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que se produce a dosis habituales para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento”. Las RAMs se clasifican en 2 grupos: no inmunológicas, dosis dependiente (Grupo A), se explican por la acción farmacológica de la droga y las inmunológicas (Grupo B), dosis independiente y pueden ser a su vez reacciones idiosincráticas o de hipersensibilidad. Dentro de este grupo, se encuentran las farmacodermias, dermatosis causadas por medicamentos, que penetran por diversas vías, y que dependen de factores como la edad, vía de administración y predisposición genética (1). Se define farmacodermia o toxicodermia, 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”. Las farmacodermias son reconocidas como uno de los principales problemas de salud en todo el mundo y causan costos considerables para los sistemas de atención médica, constituyendo el 30% de las reacciones adversas a medicamentos y el 5% de las consultas dermatológicas (2,3).

Su prevalencia ha ido en aumento debido a la variedad e incremento del uso de los medicamentos, tratamientos prolongados y polimedicación, sumados a una mayor expectativa de vida de la población y a la mayor eficacia de los diversos tratamientos. Estas reacciones ocurren en el 2-3% de la población general, aumentando a un 10-20% en la población hospitalaria. La mayoría de las reacciones cutáneas adversas a fármacos siguen un curso benigno; sin embargo, el 2% de todas ellas son graves y ponen en peligro la vida. A saber: el síndrome de hipersensibilidad inducida por medi-

camentos/reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DISH-DRESS), el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) (3,4).

Uno de los grupos farmacológicos más implicados en estas reacciones es el grupo de los antibióticos, siendo los antibacterianos más reportados los betalactámicos, específicamente penicilinas y cefalosporinas, seguidos por las sulfas y las quinolonas (5). El objetivo principal ha sido realizar una revisión sobre las toxicodermias o reacciones cutáneas inducidas por antibacterianos en los últimos 10 años. Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos Bireme, Medline/Pubmed y Scielo a partir de enero del 2010 hasta enero 2020. Se introdujeron los términos de búsqueda bibliográfica: antibacterianos/efectos adversos; enfermedades de la piel; manifestaciones cutáneas; tratamiento farmacológico, tanto en inglés como en español.

### EPIDEMIOLOGÍA

En Estados Unidos se llevó a cabo el primer informe sobre reacciones adversas a antibacterianos, a cargo de investigadores de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC). Autores como Daniel Budnitz, entre otros, afirman que cada año ocurren en Estados Unidos alrededor de 142.000 consultas de emergencia por reacciones adversas a un antibiótico; en relación al origen de los eventos adversos: 78% correspondieron a reacciones alérgicas propias del medicamento, y 22% se debieron a errores en la dosificación (6).

### ETIOLOGÍA

Existen ciertos factores predisponentes para desarrollar una farmacodermia por antibacterianos, como la edad avanzada, el sexo femenino, la polimedicación, enfermedades subyacentes, infecciones virales como el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (VIH/SIDA), herpes virus humano 6 y 7, virus de Epstein-Barr, citomegalovirus, exposición solar, pacientes con patologías renales o hepáticas, además de la predisposición inmunogenética. La atopía no es un factor de ries-

go para desarrollar farmacodermias, pero sí condiciona una mayor severidad. La dosis, duración del tratamiento y administración intermitente, podrían aumentar el riesgo de sensibilización a una droga (7).

### PATOGENIA

Aunque es poco conocida posee tres grandes ejes: predisposición genética, alteraciones del metabolismo detoxificador farmacológico y alteraciones del sistema inmune. Desde el punto de vista patogénico pueden subdividirse en: reacciones inmunológicas (mediadas por mecanismos de hipersensibilidad) y no inmunológicas (sobredosificación, teratogenicidad, interacciones o acumulación) (8). La mayoría de las reacciones se deben a hipersensibilidad por daño inmunológico y se clasifican en los 4 grupos clásicos de hipersensibilidad de Gell y Coombs. Todas estas reacciones representan una respuesta alérgica, aunque con frecuencia el mecanismo involucrado no está por completo claro. Las de tipo I, mediadas por inmunoglobulina E, son las responsables de apenas el 10% de todas las reacciones adversas, aunque erróneamente se les considera como el mecanismo principal de hipersensibilidad. Para que los medicamentos desencadenen una reacción, deben tener un peso molecular mayor a 5000 daltons (u), con inestabilidad de su estructura molecular y ser metabolizados o bioactivados. Los metabolitos que se unen a macromoléculas producen daño celular, mientras que si se unen con ácidos nucleicos, alteran la formación de productos finales. La mayoría de fármacos son de bajo peso molecular y no desencadenan una respuesta inmune por sí solos, por lo que deben unirse covalentemente a moléculas portadoras (proteínas séricas) por un proceso llamado haptención y, una vez formados como haptenos, causar una respuesta inmunológica, humoral, celular o combinada (9).

Las reacciones inmunológicas a los antibióticos se dividen principalmente en 2 tipos:

- Predecibles: son dependientes del medicamento. Es importante tener en cuenta la dosis, ya que es



más factible desencadenar una reacción cuando se administra el antibiótico a dosis altas por períodos prolongados o de manera recurrente. Hay que valorar la interacción medicamentosa, pues algunos modifican la farmacocinética de otros, y considerar en algunas ocasiones la vía de administración.

- **Impredecibles:** son independientes covalentemente a moléculas portadoras del medicamento, ya que no influyen la dosis o los efectos farmacológicos; ocurren únicamente en individuos susceptibles, y se producen por sensibilización. La capacidad de sensibilización del fármaco ocasiona que el individuo genere una respuesta en contra de sus proteínas, metabolitos o por medio de una reacción cruzada entre aquellos de estructura química semejante. Todas las vías de administración son sensibilizantes, la oral es la más segura y la cutánea la más riesgosa (9).

En cuanto a los mecanismos de patogenidad de los antibacterianos más frecuentemente implicados en las toxicodermias se destaca:

- **penicilina y otros betalactámicos:** todas las penicilinas contienen un anillo lactámico y un anillo de tiazolidina. Cerca del 95% de las moléculas se unen a proteínas, formando el determinante antigénico más importante, el bencilpeniciloil, responsable del 95% de las reacciones; el resto es por los determinantes menores, peniciloato, penicilina y penicilamina. Las cadenas laterales de los grupos carboxilo unidos al anillo betalactámico, distinguen a los grupos de cefalosporinas e inducen las reacciones inmunes. En las reacciones por prueba de la inmunoglobulina E alérgeno específica (IgE) pueden estar dirigidas contra el anillo estructural, lo que aumenta el riesgo de reactividad cruzada entre todo el grupo:

- **sulfonamidas:** el grupo de fármacos que contienen esta estructura (SO<sub>2</sub> NH<sub>2</sub>) está integrado por antimicrobianos del tipo de la sulfazalacina y sulfisoxazol. Las reacciones adversas cutáneas ocurren entre el 2 y el 4% de la población general, pero se incrementan hasta en un 50% en los pacientes con VIH/SIDA. Los síntomas incluyen

urticaria, eritrodermia, eritema pigmentado fijo, eritema multiforme, exantema macular, síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrosis epidérmica tóxica (NET). Mediante el citocromo P450 se metabolizan la mayoría de los medicamentos (por acetilación, hidroxilación o glucuronidización), formando metabolitos no tóxicos; sin embargo, algunos pacientes positivos para VIH/SIDA son deficientes en glutatión, incrementando la producción de metabolitos reactivos de las sulfas. Otros son acetiladores lentos, por lo que la cantidad del medicamento que se tiene que metabolizar aumenta. En este caso, interviene el mecanismo de daño por toxicidad, mientras que la formación de haptenos, que resulta de la unión del componente nitroso unido al sulfametoxazol, produce la reacción de hipersensibilidad. Los pacientes seropositivos producen anticuerpos IgM, IgG1 e IgG3 contra sulfadiazina, sulfisoxazol y N-acetilsulfanilamida. Se ha demostrado que la infección estimula la producción de interferón gamma, e induce la expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad de clases I y II, favoreciendo la presentación de antígenos a las células T CD4+ y CD8+.

- **quinolonas:** la reacción de hipersensibilidad es principalmente de tipo I. Se estima que su prevalencia es de 2 a 3%. Ciprofloxacina es la quinolona que más se ha relacionado con las reacciones de hipersensibilidad, debido a su uso más extendido. Sin embargo moxifloxacino es la que parece tener mayor capacidad de inducir reacciones anafilácticas. La reacción más frecuente de hipersensibilidad es el exantema de aparición tardía, en general autolimitado. La reactividad cruzada entre quinolonas no está bien establecida, y varía según los estudios realizados (10).

## FORMAS CLÍNICAS

La farmacodermia es considerada como una de las grandes simuladoras, debido a la amplia gama de lesiones que podemos observar. Describiremos las más frecuentes y aquellas más severas, que incluso pueden poner en riesgo la vida:

**a) Erupción maculopapular:** también conocida como erupción morbiliforme o exantema, es el tipo más común de reacción cutánea a antibacterianos. 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. Las lesiones pueden fusionarse para abarcar grandes áreas y puede tener un carácter purpúreo en las extremidades inferiores y puede acompañarse de prurito leve. En general aparece 4 a 21 días después del inicio de la medicación responsable de la reacción (11).

**b) Urticaria:** es el segundo tipo más común de reacciones cutáneas a antibacterianos, 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. La urticaria inducida por antibacterianos puede ser inmunológica, que con frecuencia se asocia con la reacción de hipersensibilidad de tipo I, o no inmunológica (11).

**c) Erupción fija inducida por fármacos:** el Fixed Drug Eruption (FDE) 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 re-administración 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 (12).

**d) Eritema exudativo multiforme menor (EEM):** es una enfermedad leve que se caracteriza por lesiones en blanco de tiro o "diana" distribuidas predominantemente en miembros; los pacientes se recuperan, pero las recaídas son comunes. Se vincula al uso de antibióticos pero la mayoría se relaciona con infección por virus de herpes simple o por micoplasma (13).

**e) Eritema exudativo multiforme mayor (EEM):** tiene una participación mínima de membranas mucosas, y el grado de desprendimiento de la epidermis, es por lo general menor del 10%, lo cual lo diferencia del Síndrome de Stevens Johnson, donde el grado de desprendimiento es mayor a dicho porcentaje. Las lesiones son también en tiro al blanco o escarapela con un centro de las mismas oscuro o purpúreo, se pueden ampollar afectando las palmas y plantas, y si está implicada la mucosa, en general es la de la cavidad oral (13).

Dentro de las formas graves se incluyen:

#### **NET (Necrólisis Epidérmica Tóxica)**

Es la reacción cutánea por medicamentos más severa, con una alta tasa de mortalidad (13).

El síndrome de Lyell o NET, es una enfermedad poco frecuente pero potencialmente mortal. Constituye un raro trastorno mucocutáneo de rápida evolución caracterizado por desepidermización cutánea extensa, eritema y elevado riesgo vital. Esta entidad se encuadra dentro del espectro de reacciones cutáneas adversas graves debido a que produce intenso desprendimiento de la piel (más del 30%), diferenciándola de otras entidades del mismo espectro tales como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) donde esta superficie es menor del 10% y el Síndrome de Superposición (SSJ-NET) donde la superficie oscila entre un 10 y 30% (14). La incidencia de esta patología está entre 0,4 y 1,2 por millón de habitantes/año. Se eleva con la edad (mayor exposición a fármacos) y es al menos 1.000 veces mayor en pacientes VIH positivos o con VIH/SIDA.



Las mujeres se ven afectadas más frecuentemente que los hombres, con una proporción de 1,5:1. La mayoría de los casos de SSJ y NET son secundarios a fármacos, pudiendo afectar potencialmente a cualquier individuo al que se le administran. Están implicados más de 220 fármacos como agentes desencadenantes de este tipo de síndromes, entre ellos los más frecuentes son: antibióticos, anticonvulsivos, antiinflamatorios no esteroideos (AINES) y el alopurinol (14). Aunque la NET es un síndrome raro, tiene un impacto significativo en la salud pública debido a su alta morbimortalidad. La mortalidad del SSJ está normalmente por debajo del 5%, entre el 10 y el 15% en los casos de SSJ-NET, mientras que en la NET es de hasta el 33-35%.

Los principales hallazgos clínicos incluyen: eritema, máculas oscuras o violáceas y lesiones morbiliformes atípicas. Estas lesiones cutáneas evolucionan a una ampolla por despegamiento epidérmico y a la necrosis franca de la piel con una tonalidad grisácea. La NET se suele propagar simétricamente desde la cara y el tronco hacia las extremidades. El Signo de Nikolsky es positivo. El dolor cutáneo es un pródromo del mismo. Se acompaña de síntomas sistémicos, fiebre  $> 38,5$  °C que precede 1 a 3 días a la erupción mucocutánea, malestar general, dolor de garganta, disfagia, disuria o fotofobia inicialmente. La infección secundaria y la sepsis son las principales preocupaciones, la neumonía puede desarrollarse a partir de la aspiración de la mucosa desprendida. La afectación mucosa permanece, pero en la NET, puede también estar presente un desprendimiento del epitelio del esófago, tráquea e intestinos. Esta dermatosis al inicio tiene un estado general bastante bueno, pero termina siendo fatal en muchos casos (15).

Esta afección tiene probabilidad alta de dejar secuelas como cicatrices queloides, milia y alteraciones en la pigmentación. Existe una escala de valores denominada SCORETEN, que mide el porcentaje de mortalidad del NET. Cada parámetro positivo tiene valor de un punto y son los

siguientes: edad  $>40$  años, malignidad asociada, frecuencia cardíaca  $>120$ /min, desprendimiento epidérmico  $>10\%$ , uremia  $>28$  mg/dL, glicemia  $>252$  mg/dL, bicarbonato menor a 20 mEq/L. Esta escala debe aplicarse en las primeras 24 horas y repetirse al tercer día. El diagnóstico de la NET se hace sobre la base tanto de hallazgos histológicos como clínicos. El rol de la respuesta inmune en la fisiopatología de la NET ha inspirado el uso de diferentes fármacos con acciones sobre el sistema inmune, como corticoides sistémicos, inmunosupresores, agentes anti-TNF  $\alpha$ , plasmaféresis e inmunoglobulina intravenosa terapia de infusión (IGiv), pero los datos al respecto siguen siendo contradictorios. Los corticosteroides provocan resultados dispares; se han asociado con un aumento de la infección, de la duración de la estancia hospitalaria y de la mortalidad, pero son beneficiosos si se administran de forma temprana, en dosis altas, y por períodos cortos de tiempo, provocando una reducción del impacto negativo en cuanto a la infección y a la epitelización de las heridas. En la última década, el tratamiento de la NET se ha alejado de los corticoides hacia otro tipo de tratamientos como las IGiv, ya que regulan pasos cruciales en la respuesta inmunitaria mediada por células T además de contener anticuerpos anti-Fas (inhibición *in vitro* de la apoptosis de los queratinocitos mediada por Fas-FasL). La disminución de la mortalidad cuando se emplean IGiv, es de porcentajes de supervivencia del 88%, 94% y 100% con dosis totales de 2,7, 4 y 3,4 g/kg respectivamente. No encuentran beneficios en las tasas de mortalidad con dosis totales de IGiv de entre 1,6 o 2,8 g/kg en comparación con los tratamientos de soporte (15).

### Síndrome de Stevens-Johnson

Se considera que el Eritema Multiforme (EM), el Síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la NET representan variantes dentro de un espectro continuo de enfermedad (13). SJS y la NET, aunque independientes en sus primeras descripciones, se consideran hoy en día 2 extremos de un mismo

espectro. Su incidencia es mayor en ciertos grupos (pacientes VIH, HLA determinados). 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. Las lesiones cutáneas se inician como máculas eritematosas sensibles al tacto en el tronco y los miembros, que progresan rápidamente a lesiones ampollosas o erosivas. Las erosiones en mucosas pueden dejar importantes secuelas tras la recuperación de la fase aguda. El diagnóstico diferencial es muy amplio y debe incluir todas las dermatosis ampollares. Entre los fármacos más frecuentemente implicados se encuentran los antibióticos. El manejo en unidades de cuidados intensivos y la rápida retirada del fármaco responsable son cruciales para la evolución. La utilidad del resto de medidas terapéuticas es aún motivo de discusión en la literatura (16).

La cara, el cuello, el tronco y las extremidades, incluidas las palmas y las plantas, generalmente están involucradas. 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. La tasa de mortalidad es de un 5 a un 10% (13).

### **Dress (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)**

La reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos, por sus siglas en inglés: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, es una reacción adversa potencialmente letal e inducida por medicamentos y es de difícil diagnóstico por la diversidad de lesiones cutáneas y órganos comprometidos. Bocquet es quien en 1996 define a esta entidad con el nombre que hoy conocemos. Se trata de una farmacodermia grave, de etiología desconocida (5,17).

Se caracteriza por fiebre, exantema, adenopatías, alteraciones hematológicas y afectación visceral. El órgano más frecuentemente afectado es el hígado, seguido por riñones y pulmones (18,19). La incidencia se estima en rangos que van de uno en mil hasta uno en diez mil en personas con exposiciones a medicamentos. Una característica relevante es la aparición de los síntomas, dos a seis semanas, después del contacto con el fármaco y la posible persistencia de los síntomas por varias semanas, no obstante, la discontinuación del antibiótico responsable.

La mortalidad aproximada es del 10%, relacionada principalmente con el compromiso de órganos y lo más frecuente es insuficiencia hepática, falla renal y neumonitis intersticial. La patogénesis de Dress no es del todo conocida. Se han implicado diferentes mecanismos como defectos en los procesos de detoxificación que llevan a la formación de metabolitos reactivos, reacciones inmunológicas secundarias, acetilación lenta y reactivación del Virus del Herpes Humano 6 (HHV-6). Recientemente, la reactivación del HHV-6 se ha propuesto como marcador diagnóstico para Dress. Solo 7 clases de fármacos pueden causar este síndrome y dentro de ellos se destacan a propósito de ésta revisión, el grupo de las sulfas y la minociclina (5). El diagnóstico del Dress debe ser considerado en los pacientes que presentan fiebre, máculas, pápulas o placas eritematosas generalizadas, eosinofilia, linfadenopatías y afección sistémica, asociado con la ingesta previa de medicamentos. Es importante saber diagnosticar este cuadro por cuanto la retirada precoz del fármaco responsable es la medida terapéutica más eficaz para evitar la progresión del daño orgánico. A pesar de los diversos tratamientos usados para el manejo del Dress, los esteroides a dosis altas se han asociado con mejoría clínica (20).

La sospecha clínica y el examen físico, en ocasiones son suficientes para realizar el diagnóstico de una farmacodermia leve. El diagnóstico está dado por la clínica fundamentalmente, la asociación a algún fármaco y su correlación con los ha-



llazgos histopatológicos. Se debe interrogar sobre los fármacos de uso tradicional, sean éstos por medicaciones tradicionales, homeopáticas, drogas ilícitas u otras. En el caso de que se trate de una droga de indicación reciente o no, considerar el tiempo transcurrido entre la toma de la droga y la aparición de síntomas. Existen ciertos signos y síntomas que nos alertan ante la aparición de una reacción a drogas severas: edema y eritema facial y/o periocular, eritrodermia, dolor cutáneo a la palpación, lesiones en diana atípicas, ampollas, necrosis cutánea, erosiones y costras hemorrágicas en más de una mucosa, púrpura palpable, linfadenopatías y fiebre mayor a 40 °C. Los datos laboratoriales muestran una leucopenia, trombocitopenia y eosinofilia en pacientes con erupciones cutáneas severas. Otros parámetros a tener en cuenta son el balance hidroelectrolítico, perfil renal y hepático. Se deben solicitar cultivos de diferentes focos, para investigar infecciones primarias o secundarias. Para el diagnóstico de DRESS existen ciertos criterios diagnósticos desarrollados, que difieren entre ellos (5,7,17).

**a. Bocquet et al:** erupción cutánea por fármacos, eosinofilia, linfocitos atípicos, compromiso sistémico: linfadenopatía mayor o igual a 2 cm, hepatitis con transaminasas 2 veces el valor normal, nefritis intersticial, neumonitis intersticial, carditis. Se requiere un criterio clínico, uno hematológico y uno sistémico.

**b. RegiSCAR:** erupción cutánea aguda, sospecha de un fármaco, hospitalización, fiebre mayor de 38 °C, adenopatías en dos o más sitios anatómicos, compromiso de uno o más sistemas; alteraciones hematológicas: linfopenia o linfocitosis, eosinofilia, trombocitopenia. Se requiere tres criterios para el diagnóstico.

**c. J-SCAR:** erupción maculopapular luego de 3 semanas de inicio del fármaco, síntomas persistentes luego de la suspensión del fármaco, fiebre >38 °C, ALT >100 U/L. Una de estas alteraciones presentes: leucocitosis >11x10<sup>9</sup>/L, linfocitos atípicos >5%, eosinofilia >1.5x10<sup>9</sup>/L, linfadenopatía, reactivación de herpes virus humano 6.

## TRATAMIENTO

Los puntos clave del tratamiento consisten en la rápida sospecha de esta entidad y en la suspensión precoz del fármaco responsable. Los pacientes con sospecha de reacción cutánea grave por fármacos deben estar monitorizados y hospitalizados hasta que la misma pueda ser descartada. Para aliviar el prurito se puede utilizar antihistamínicos de primera generación como clorferina y hidroxicina. Se puede utilizar corticoides tópicos de baja potencia y cremas hidratantes especialmente en la fase descamativa. Pacientes con cuadros severos de farmacodermia deben ser evaluados por oftalmología si hay afectación de mucosa conjuntival. En pacientes con diagnóstico de DRESS el tratamiento es con corticosteroides sistémicos a razón de 1 a 2 mg/kg/día. La inmunoglobulina G se usa en casos de NET, la ciclosporina también es un fármaco utilizado en casos de NET. El inicio de la reepitelización es el mejor parámetro de eficacia del tratamiento (15).

## CONCLUSIONES

Las toxicodermias son muy frecuentes, constituyendo uno de los efectos adversos a medicamentos más comunes en la práctica médica implicando un costo considerable para el sistema sanitario. Es muy importante conocer los factores de riesgo predisponentes y reconocer de forma precoz las distintas formas de presentación. 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 son los antimicrobianos, y dentro de éstos las familias de los beta lactámicos, seguidos por las sulfas y quinolonas; todos ellos de amplio uso cotidiano.

**DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERESES:** Las autoras no reportan ningún conflicto de interés. El estudio se realizó con recursos propios de las autoras y/o la institución a la que representan.

## REFERENCIAS

- (1) Organización Mundial de la Salud. Formulario Modelo de la OMS-2004. Ginebra: OMS; Pharma Editores, 2004. Efectos adversos e interacciones. p. 10-13.
- (2) Llamas Velasco M. Farmacodermias. *Medicine* 2010; 10(47):3123-30. doi: 10.1016/S0304-5412(10)70004-4
- (3) Hoetzenecker W, Nägeli 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. <https://doi.org/10.1007/s00281-015-0540-2>
- (4) Nayak S, Acharjya B. Adverse cutaneous drug reaction. *Indian J Dermatol* 2008; 53(1):2-8. doi: 10.4103/0019-5154.39732
- (5) Da Rosa Hoeffel I, de Moraes MR, Lovato B. Rash. In: Rangel R, Dornelles S. *Dermatology in Public Health Environments*. Springer International Publishing Switzerland, 2018. pp. 1229-1259. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-33919-1\\_59](https://doi.org/10.1007/978-3-319-33919-1_59)
- (6) Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic-associated adverse events. *Clin Infect Dis* 2008; 47(6):735-43. doi: 10.1086/591126
- (7) Rotela-Fisch V, Valiente-Rebull C, Di Martino-Ortiz B, Rodríguez-Masi M, Bolla de Lezcano L. Farmacodermias. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción. *CIMEL* 2016; 21(2):42-47.
- (8) Thong B, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011; 71(5):684-700. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03774.x
- (9) Orime M. Immuno histopathological findings of severe cutaneous adverse drug reactions. *J Immunol Res* 2017; ID6928363. 5 pages. <https://doi.org/10.1155/2017/6928363>
- (10) Reacciones inmunológicas a los antibióticos más frecuentemente utilizados. *Rev Fac Med (Méx.)* [revista en Internet]. 2012 Oct [citado 2020 Jun 24]; 55(5):55-58. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0026-17422012000500010&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422012000500010&lng=es)
- (11) Contreras E, Zuluaga S, Díaz JC, Vejarano G. Reacción alérgica a ciprofloxacina: Descripción de un caso clínico. *Rev Chil Infectol* 2008; 25(6):472-74. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182008000600011>
- (12) Özkaya E, Yazganoglu KD. General aspects of adverse cutaneous drug reactions. In: Özkaya E, Yazganoglu KD. *Adverse cutaneous drug reactions to cardiovascular drugs*. Cap. I. London: Springer Verlag, 2014, p. 3-63.
- (13) Özkaya E. Fixed drug eruption: state of the art. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6(3):181-8. doi: 10.1111/j.1610-0387.2007.06491.x
- (14) Gallego Fernández J, González Gago M. Toxicodermias: Etiopatogenia, patrones clínicos y diagnóstico. Universidad de Valladolid. Facultad de Medicina, 2018. Disponible en: <http://uvadoc.uva.es/handle/10324/30219> [Consulta 24/06/2020].
- (15) Castillo-Muñoz FI, Céspedes-Guirao FJ, Novo-Torres A, Lorda-Barraguer E. Análisis retrospectivo de 23 años de necrólisis epidérmica tóxica en la Unidad de Quemados de Alicante, España. *Cir Plast Iberolatinoam* 2014; 40(3):279-294. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/cpil/v40n3/articulo6.pdf> [Consulta 26/06/2020].
- (16) Horcajada Reales C, Pulido Pérez A, Suarez-Fernández R. Toxicodermias graves: existen las formas combinadas? *Actas Demo-sifilográficas Elsevier* 2016; 107(1):23-33. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ad.2015.08.006>
- (17) Graña D, Bota C, Núñez M, Perendones M, Dufrechou C. Síndrome de Dress: a propósito de 3 casos clínicos y revisión de la literatura. *Arch Med Int* 2015; 37(2):68-73.



- (18) Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA.  
DRESS Syndrome: Part I, Clinical perspectives.  
J Am Acad Dermatol 2013; 68(5):693.e1-14.
- (19) Criado P, Avancini J, Santi C. Drug Reaction  
with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS):  
A complex interaction of drugs, viruses and the im-  
mune system. Isr Med Assoc J 2012; 14:577-582.
- (20) García M, Valencia J.  
Síndrome de Dress: presentación de un caso clínico.  
Med U.P.B. 2016; 35(1):47-51.  
doi: 10.18566/medupb.v35n1.a07