

Actualización en el tratamiento de las reacciones adversas cutáneas graves a los medicamentos

María Fernanda Meza-Corso¹; Cesar González-Ardila²

RESUMEN

A diferencia de las reacciones adversas a los medicamentos con manifestaciones cutáneas más frecuentes, las presentaciones graves, como el síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y el espectro del síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica, pueden tener complicaciones potencialmente mortales.

Las investigaciones que evalúan el tratamiento de estas entidades están condicionadas por el estado crítico y la baja incidencia de los casos y hace que la evidencia de alta calidad sea limitada y no se logre establecer cuál es la terapia más efectiva.

En esta revisión narrativa se abordan los tratamientos sistémicos comúnmente aplicados en pacientes adultos, el sustrato fisiopatológico, los esquemas terapéuticos y los efectos no deseados más frecuentes. Además, se describen nuevas alternativas que ofrecen potenciales aplicaciones.

PALABRAS CLAVE: Enfermedades cutáneas; Hipersensibilidad a drogas; Tratamiento farmacológico.

1. Médica Cirujana. Universidad Nacional de Colombia. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-3266-996X>
2. Dermatólogo. Miembro de Asocolderma. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5608-9054>

Correspondencia: María Fernanda Meza Corso; **email:** mariafernandamezacosro@gmail.com

Recibido: 18/08/20; **aceptado:** 15/10/20

Cómo citar: Meza-Corso MF; González-Ardila C. Actualización en el tratamiento de las reacciones adversas cutáneas graves a los medicamentos. Rev Asoc Colomb Dermatol. Vol 28(4): octubre - diciembre, 2020, 340-351.

DOI: <https://doi.org/10.29176/2590843X.1553>

Financiación: ninguna, **conflictos de interés:** ninguno

UPDATE OF TREATMENT OF ADVERSE CUTANEOUS DRUG REACTIONS

SUMMARY

In contrast to the frequently skin eruptions related to drug reactions, the severe presentations such as drug hypersensitivity syndrome with eosinophilia and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum, can have life threatening complications.

Investigations evaluating the treatment of these entities are conditioned by the critical status and the low incidence of cases, making high quality evidence limited and the most effective therapy cannot be established.

This article reviews commonly applied systemic treatments in adult patients, the physiopathological substrate, therapeutic schemes and most frequent unwanted effects. Also describes new alternatives that offer potential applications.

KEY WORDS: Drug hypersensitivity; Drug therapy; Skin diseases.

INTRODUCCIÓN

Generalmente, las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) son eventos frecuentes en la práctica médica, su presentación es variable y hasta el 90% de los casos son episodios leves, que se resuelven de manera espontánea ⁽¹⁾. Sin embargo, un número pequeño de los casos puede presentarse de forma grave y desencadenar un compromiso sistémico e inclusive tener un desenvolvimiento fatal ⁽²⁾. Dentro de estos últimos se incluyen el síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia, también conocido como *reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos* (DRESS), y el espectro del síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)/necrólisis epidérmica tóxica (NET) (**figura 1**) ⁽³⁾.

La prevención, la identificación de los síntomas y el diagnóstico oportuno han sido retos para la dermatología, la medicina de emergencias y el cuidado crítico. El desarrollo de medicamentos y la aplicación de tecnologías para el tratamiento de estas condiciones ha sido materia de investigación, especialmente en la última década (**figuras 2**) ⁽³⁻⁶⁾. El uso de terapias sistémicas es aún controversial, especialmente porque la presentación aislada de los casos y la condición crítica de los pacientes limita la realización de ensayos clínicos aleatorizados que permitan la evaluación, con evidencia de alta calidad, de desenlaces fuertes, como puede ser la mortalidad.

METODOLOGÍA

Con el fin de hacer una recopilación y análisis del conocimiento actual, se llevó a cabo una revisión narrativa de la literatura publicada en los últimos cinco años. Se hizo la búsqueda entre los meses de enero y julio de 2020, guiada en las bases de datos PubMed y Embase, utilizando las palabras clave en términos controlados indexados MeSH: “Drug hypersensitivity syndrome” “Stevens Johnson syndrome”, “Drug therapy” y lenguaje libre relacionado (sinónimos, acrónimos y abreviaturas). Se encontraron 4232 referencias y se seleccionaron 281 de acuerdo con los siguientes criterios: idioma inglés o español, contar con resumen/*abstract*, tratar sobre pacientes adultos y tener relación directa con el tema de estudio. De estas se incluyeron 63, que se consideraron relevantes para este trabajo.

EVALUACIÓN DEL PACIENTE

La valoración temprana de todos los pacientes en los que se sospecha una reacción adversa a medicamento debe incluir una anamnesis completa en la que se identifiquen: posibles causas alternativas no farmacológicas, temporalidad en el desarrollo de los síntomas y datos sobre experiencias previas, dato que toma importancia al encontrarse que hasta el 25% de los pacientes que cursan con una RAM grave presenta antecedente de alergia a medicamentos ⁽⁷⁾.

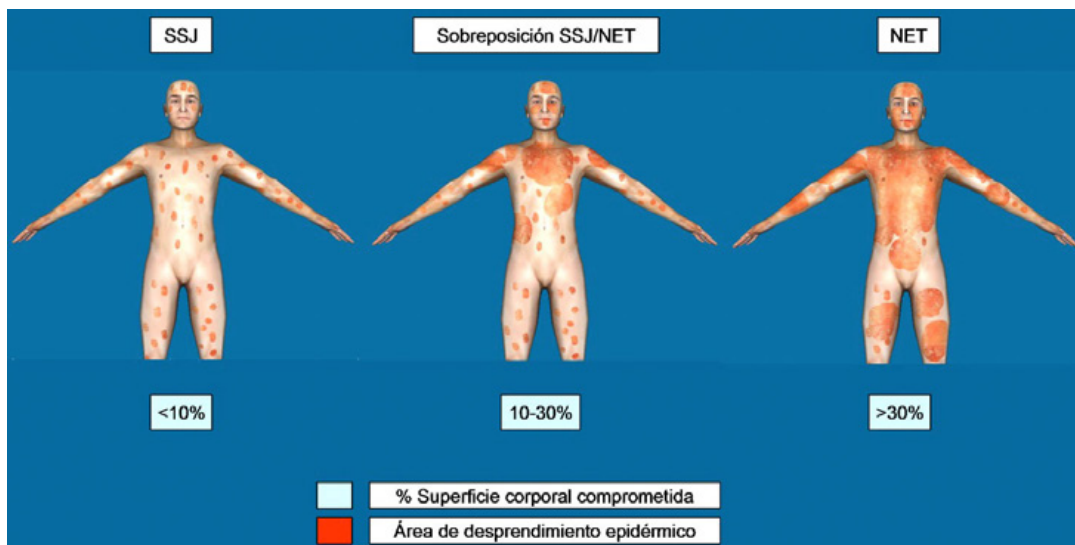


Figura 1. Clasificación del SSJ/NET según el área de superficie corporal comprometida. Modificada de: Harr T et al. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5:39.

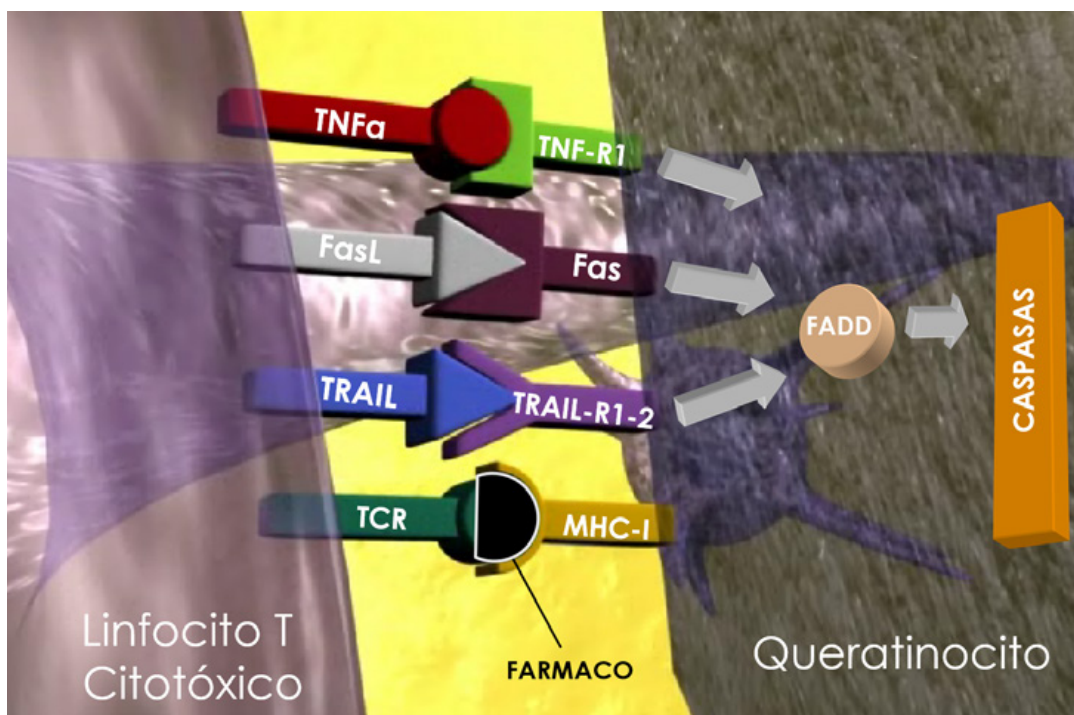


Figura 2. Sinapsis inmunológica involucrada en la patogénesis del SSJ/NET. Autor: Dr. César González Ardila.

Una vez los péptidos derivados del fármaco son presentados, en el contexto del complejo mayor de histocompatibilidad tipo I (MHC I) a los linfocitos T CD8+, éstos lo reconocen dando lugar a su activación y desgranulación. En consecuencia, se liberan sustancias inductoras de daño para los queratinocitos en los

que se activan las vías intracelulares relacionadas con los Receptores de muerte (*Death receptors*) y sus ligandos (*Death ligands*) como: a) Factor de necrosis tumoral alfa y su receptor (TNF α - TNF -R1), b) La proteína FAS y su ligando (FAS - FAS-L) y c) el ligando inductor de la apoptosis relacionado con el factor de necrosis tumoral y su receptor (TRAIL - TRAIL R1-2). Una vez acoplados, se da el reclutamiento de la proteína efectora FADD (*Fas associated death-domain*) que permite la activación de la vía de las caspasas, por la cual el queratinocito entra en apoptosis.

La descripción detallada o inclusive la documentación fotográfica de las lesiones cutáneas primarias y la toma de paraclínicos como hemograma, función metabólica renal y hepática deben ser consideradas de rutina en todos los pacientes con RAM graves, ya que orientan al diagnóstico, apoyan la toma de decisiones terapéuticas y permiten el reconocimiento temprano de las complicaciones⁽⁸⁻¹⁰⁾.

Las medidas generales de soporte, los cuidados de la piel y mucosas y el manejo nutricional, analgésico y de infecciones concomitantes continúan siendo fundamentales en estas enfermedades y las terapias farmacológicas sistémicas no excluyen su aplicación⁽¹¹⁾. El abordaje terapéutico debe hacerse a partir de un riguroso análisis clínico, sobre todo porque la suspensión del medicamento “culpable” sigue siendo la medida inicial más importante del tratamiento⁽⁸⁻¹⁰⁾. Esta constituye un desafío en aquellos pacientes con múltiples comorbilidades o polimedicados, en aquellos en quienes la suspensión del tratamiento puede amenazar la vida, como es el caso de la epilepsia, la tuberculosis o la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y en condiciones que constituyen un factor de riesgo para el aumento de la mortalidad por RAM graves, como el cáncer⁽¹²⁾.

MEDIDAS FARMACOLÓGICAS SISTÉMICAS

Corticoides sistémicos

Teniendo en cuenta el sustrato inmunológico de las RAM graves, se considera que esta clase de medicamentos tiene la capacidad de modular la intensidad de la reacción inflamatoria y disminuir el compromiso sistémico, por medio de su efecto inhibitorio sobre la apoptosis inducida por la vía de Fas y Fas ligando. Adicionalmente desempeñan un papel importante en la modulación de citocinas proinflamatorias, como el

factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α), las interleucinas 6 y 10 (IL-6 e IL-10) y el interferón gamma (IFN- γ)⁽⁸⁾.

En los pacientes con SSJ/NET, en estudios en donde fueron administrados en fases avanzadas de la enfermedad (después del quinto día desde el inicio de los síntomas) no fue posible evaluar si existe o no beneficio⁽¹³⁾; sin embargo, al administrarse en fases tempranas de la enfermedad (menos de 72 horas) pulsos de dexametasona en dosis de 1,5 mg/kg durante 3 días, se demostró una reducción de las secuelas oculares⁽¹⁴⁾ y una disminución del tiempo de recuperación de las lesiones, sin efecto sobre la mortalidad^(15, 16). Otro esquema que podría presentar resultados positivos es propuesto a partir del reporte de caso presentado por Middendorf y colaboradores, donde se utilizan corticoides sistémicos con ácido ascórbico y tiamina, lo que se ha denominado terapia HAT, por sus siglas en inglés (*hydrocortisone, ascorbic acid and thiamine*), con el que se obtuvo control y resolución de la enfermedad⁽¹⁷⁾.

Por otra parte, en pacientes con DRESS, el uso de corticoides sistémicos está indicado en quienes presentan compromiso sistémico moderado a grave y no se considera necesario en aquellos pacientes con manifestaciones leves de la enfermedad⁽¹⁸⁾. Las guías españolas para el diagnóstico y manejo de esta condición recomiendan, como primera línea de tratamiento, el uso de corticoides sistémicos en dosis altas (40-60 mg/d de prednisona o su equivalente), por su efecto benéfico sobre los síntomas cutáneos y el compromiso renal y hepático en la fase aguda de la enfermedad⁽⁹⁾. En una serie de casos de pacientes con DRESS y tuberculosis no se evidenció reactivación de la infección primaria a pesar del uso de corticoides sistémicos, lo cual apoya el uso de estos, aún en condiciones especiales⁽¹⁹⁾.

En otros trabajos se documenta que los pacientes con DRESS que reciben esta terapia tienen una menor tendencia al desarrollo de enfermedades autoinmunitarias, al disminuir la producción de autoanticuerpos en

contra de las proteínas de la familia plakina, evento observado en fases agudas y crónicas de la enfermedad⁽²⁰⁾. En cuanto al tiempo de estancia hospitalaria o mortalidad, en las series de caso revisadas no se logra sustentar beneficio⁽²¹⁻²³⁾.

En el manejo del SSJ/NET y del DRESS, cuando se decide el uso de corticoides sistémicos, se deben vigilar estrechamente los posibles efectos asociados, como la predisposición a la infección, la reactivación viral, la hiperglucemia, el aumento del tiempo de reepitelización y la estancia hospitalaria⁽¹⁸⁾. En una serie de casos documentada en la Fundación Valle de Lili en Cali, Colombia, se encontró la hipopotasemia como el efecto adverso más común⁽²³⁾. Adicionalmente se mencionan las siguientes recomendaciones: en SSJ/NET, hacer una disminución gradual de la dosis administrada, ya que puede reducir los eventos potencialmente fatales, como la reactivación y la progresión de las lesiones⁽²³⁻²⁵⁾. En DRESS mantener el tratamiento durante al menos 8 semanas y realizar reducción gradual de la dosis, ya que se ha asociado esta conducta a la reducción de la presentación de síntomas similares a los vistos en el síndrome inflamatorio de reconstitución inmunitaria y disminución del número de las recaídas^(26, 27).

Inmunoglobulina intravenosa (IGIV)

Su aplicación en RAM graves se justifica a partir de la evidencia de este agente como inmunomodulador. En estudios *in vitro* se ha observado una disminución de la muerte de los queratinocitos, efecto que se cree está en relación con la inhibición de la vía de Fas-Fas ligando⁽⁸⁾. Se ha demostrado también un efecto sobre la línea de los linfocitos T reguladores que presentan algún daño, como aquellos que se encuentran en las fases iniciales del SSJ/NET, lo que puede explicar su efecto benéfico en esta condición⁽²⁸⁾.

En el manejo del SSJ/NET, las dosis propuestas incluyen administrar 400 mg/kg cada día, durante 5 días consecutivos, esquema que es utilizado en el tratamiento de enfermedades autoinmunitarias⁽⁴⁾, y también se describen esquemas de 2 g/kg dosis total, administrados en infusión continua durante 3 a 5 días⁽²⁹⁾. En la serie de casos presentada por Yamane y colaboradores, se evidenció el beneficio de este medicamento en el desenlace de reducción del tiempo de reepitelización, cuando fue asociado a corticoides sistémicos⁽²⁴⁾. El metaanálisis de Ye y colaboradores, en el que se recopilaron resultados de 26 estudios, se logra eviden-

ciar superioridad, sobre todo en población asiática, en cuanto a los desenlaces de reducción del tiempo de reepitelización y reducción del tiempo de estancia hospitalaria, al compararse con monoterapia con corticoides sistémicos⁽³⁰⁾. En la cohorte de pacientes recopilada en Estados Unidos por Micheletti y colaboradores, el subgrupo de pacientes que recibió inmunoglobulina y corticoides sistémicos presentó menor mortalidad; sin embargo, este hallazgo no fue estadísticamente significativo⁽³¹⁾. Solamente en el trabajo presentado por Tran y colaboradores, en una cohorte australiana, reporta una menor mortalidad en el grupo tratado con IGIV comparado con el grupo tratado con corticoides sistémicos (27,2% vs. 50%)⁽³²⁾. Sin embargo, la reproducción de este desenlace no se ha concretado en otros estudios y teniendo en cuenta los efectos adversos relacionados, varios autores coinciden en reservar el uso de esta terapia solo para los casos refractarios^(24, 33).

En el caso del DRESS, no se encontraron ensayos clínicos ni series de casos que documenten su uso. La administración de IGIV, ante la incapacidad de presentar respuesta adecuada con el uso de corticoides sistémicos o en fases tardías de la enfermedad, es mencionada en calidad de recomendación de expertos⁽⁹⁾. Otros autores explican que su administración en fases iniciales no se justifica, ya que, a diferencia del SSJ/NET, en esta condición hay una expansión de linfocitos T sin daño, lo que puede explicar la ausencia de beneficios en este punto⁽²⁸⁾.

De contemplarse la administración de inmunoglobulina, tanto en SSJ/NET como en DRESS, se debe tener especial precaución con aquellos pacientes que presentan antecedente de crioglobulinemia o deficiencia de inmunoglobulina A (IgA), dado el aumento de riesgo de presentar lesión renal aguda y anafilaxia respectivamente. Así mismo, se debe hacer un seguimiento estricto de la hemoglobina, la función renal y hepática, teniendo en cuenta el riesgo de anemia y toxicidad, y en pacientes con cardiopatía se deben vigilar estrechamente los signos de sobrecarga de volumen^(4, 8).

Ciclosporina

Se trata de un inhibidor de la calcineurina, que logra, mediante la vía de Fas ligando y la vía del FNT- α , la inactivación de los linfocitos T citotóxicos⁽³⁴⁾. Así mismo cumple un papel inhibitorio de la interleucina 5 (IL-5), que promueve la eosinofilia y el aumento de esta clase de linfocitos⁽³⁵⁾. El uso de ciclosporina se describe en monoterapia o asociado a otros medicamentos, especialmente en aquellos pacientes que presentan contra-

indicaciones relativas para el uso de esteroides sistémicos, como hiperglucemia o tuberculosis ^(35, 36).

Series de casos del SSJ/NET sugieren el uso de ciclosporina en dosis de 3-5 mg/kg/d, desde fases iniciales de la enfermedad. Existe controversia respecto a la duración total del tratamiento; hay esquemas de terapia corta: 3 a 7 días ⁽³⁵⁾ y otros de terapia prolongada: superior a 10 días ^(37, 38). Solo un estudio de cohorte no logró demostrar resultados favorables ⁽³⁹⁾. Sin embargo, metaanálisis posteriores mostraron una reducción de la mortalidad y del riesgo de mortalidad medido con la escala SCORTEN (*Severity-of-Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis*) (**tabla 1**) ⁽⁴⁰⁾, lo que fortalece la evidencia de este desenlace ^(33, 36, 41). A partir de estas publicaciones, varios autores encuentran imperativo tener en cuenta a la ciclosporina dentro de la primera línea de tratamiento ⁽³⁷⁾.

En DRESS, reportes de casos sugieren el uso de ciclosporina en monoterapia, en dosis de 2 mg/kg/d durante

7 días, con resultados favorables respecto al desenlace de no progresión de la enfermedad en pacientes que tenían contraindicaciones relativas para el uso de corticoides ⁽⁵⁾.

De considerarse el uso de este medicamento, tanto en SSJ/NET como en DRESS se deben tener en cuenta los efectos adversos relacionados: la nefrotoxicidad, el aumento del riesgo de desarrollo de condiciones de malignidad relacionadas con la inmunosupresión, la hepatotoxicidad y el aumento del riesgo de infección y sepsis ⁽³⁸⁾.

Inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α)

El uso de esta clase de medicamentos se sustenta a partir del conocimiento del FNT- α como molécula crucial en el desarrollo de la respuesta inflamatoria y mediadora en el proceso de muerte de los queratinocitos ⁽⁴²⁾. A finales del siglo XX se introdujo la talidomida

Tabla 1. SCORTEN (*Severity of Illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis*)

Criterio		Puntaje
Edad	≥40 años	1
Malignidad	Sí	1
Superficie corporal comprometida	≥10%	1
Taquicardia	≥120/min	1
BUN	>28 mg/dL	1
Glucemia	>252 mg/dL	1
Bicarbonato sérico	<20 mEq/L	1

Total		7
Puntaje	Mortalidad (%)*	
0-1	3,2	
2	12,1	
3	35,3	
4	58,3	
≥5	90	

Puntos clave

- Las presentaciones graves de las reacciones adversas son potencialmente mortales, su tratamiento debe ser idealmente coordinado por un dermatólogo con experiencia hospitalaria.
- Las medidas farmacológicas sistémicas son complementarias a la suspensión del medicamento "culpable", las medidas generales de soporte, la prevención de infecciones y el manejo nutricional y analgésico.
- El estado crítico de los pacientes y la baja incidencia condicionan la calidad de la evidencia de las terapias sistémicas aplicadas, por lo cual su uso aplicación debe considerarse de forma individualizada.

como tratamiento para el SSJ/NET; infortunadamente, uno de los ensayos clínicos que involucró este medicamento fue suspendido de manera prematura tras asociarse a un aumento significativo de la mortalidad⁽⁴³⁾. Otro agente que parecía prometedor, la pentoxifilina, fue utilizado sobre todo en las décadas de 1990 y 2000; reportes y series de casos evidenciaron beneficios en cuanto a la estabilización de los pacientes y la reepitelización^(11, 42); sin embargo, en los últimos 5 años no se encontraron publicaciones relacionadas con este medicamento.

Recientemente el desarrollo de la nueva generación de inhibidores de FNT- α , el anticuerpo monoclonal infliximab y el compuesto protéinico etanercept, ha permitido la investigación y aplicación de estos agentes en RAM graves⁽²³⁾. Estudios *in vitro* realizados en muestras de líquido obtenido de las vesículas de pacientes con diagnóstico de SSJ/NET lograron evidenciar que, posterior a la administración de etanercept, hubo disminución en los niveles de granulinsina, agente proinflamatorio involucrado en la vía inmunogénica de esta entidad⁽⁶⁾.

En pacientes con SSJ/NET se han utilizado inhibidores del FNT- α en los siguientes escenarios: monoterapia⁽⁶⁾, en combinación con otros agentes sistémicos⁽⁴⁴⁾ o de manera complementaria tras el fallo terapéutico de otras terapias⁽⁴⁵⁾. Los beneficios han sido relacionados con la disminución del tiempo de reepitelización y del riesgo de mortalidad según la escala SCORTEN, tras ser comparados contra monoterapia con corticoides sistémicos⁽⁶⁾. En los tres escenarios, la evidencia se soporta en un número reducido de pacientes, por lo cual, establecer el uso rutinario de este medicamento sigue siendo tema de discusión y solamente en pocos centros de referencia se incluye el etanercept como opción te-

rapéutica sistémica de primera línea^(42, 46).

En pacientes con DRESS, el uso de este tipo de agentes se documenta a partir de reportes de caso. El paciente que presenta Kim y colaboradores constituye un desafío terapéutico, dado que identifican un corticoide sistémico como medicamento asociado a la reacción adversa, por lo cual usan etanercept como alternativa y se logra la recuperación de la paciente. A diferencia de otras patologías, en este caso se utilizó en dosis múltiple (50 mg semanales, durante 4 semanas)⁽⁴⁷⁾. Se hace referencia también al caso presentado por Leman y colaboradores, en el que se inicia el tratamiento en una paciente con dosis múltiples de un inhibidor de FNT- α recombinante y se obtiene supervivencia de la paciente, recuperación de las lesiones cutáneas en 12 días y ausencia de recurrencia de los síntomas en los 6 meses posteriores a la fase aguda de la enfermedad⁽⁴⁸⁾.

Se ha demostrado que el uso de inhibidores del FNT- α se asocia a un mayor riesgo de presentar sepsis, por lo cual se deben vigilar con mayor cuidado los signos tempranos de infección⁽⁶⁾.

N-acetilcisteína (NAC)

Es compuesto derivado del aminoácido endógeno L-cisteína. Se justifica en RAM graves a partir de su efecto antioxidante y antiinflamatorio a través de los siguientes mecanismos⁽⁴⁹⁾:

- Reaccionando con sustancias oxidativas intermedias y reponiendo los niveles de cisteína intracelulares necesarios para la producción de glutatión, con lo cual se disminuye de manera indirecta el catabolismo celular.

- Eliminación directa de especies reactivas de oxígeno.
- Disminución de los niveles de IL-6, IL-1 y FNT- α .
- Inhibición de la activación del factor nuclear kappa β (FN- $\kappa\beta$), fundamental para la expresión de genes que codifican citocinas proinflamatorias.
- Bloqueando la expresión del antígeno asociado a linfocitos cutáneos (CLA), un receptor propio de los linfocitos que se infiltran en la piel y que se relaciona con reacciones proinflamatorias.

En SSJ/NET se ha documentado la administración con otros agentes, en esquema de 300 mg/kg/d dividido en 3 dosis diarias. Existen reportes de caso en los que se tiene como resultado un beneficio respecto al tiempo de epitelización, pero ningún estudio ha logrado demostrar beneficio sobre la mortalidad ^(49, 50). Para los casos de DRESS, se describe la administración de este medicamento en pacientes que cursan con falla hepática aguda o lesión hepática fulminante ⁽⁵¹⁾; en aquellos que no presentan esta complicación no se encontró evidencia en los últimos 5 años.

Por tratarse de un medicamento de fácil acceso en nuestro medio, con el que se corre un bajo riesgo de toxicidad y efectos adversos, vale la pena considerarlo dentro del tratamiento de nuestros pacientes, sobre todo si no se dispone de recursos para terapias sistémicas de mayor complejidad.

OTRAS MEDIDAS SISTÉMICAS

Teniendo en cuenta que el diagnóstico previo de enfermedad renal así como el diagnóstico de lesión renal aguda, dentro de los primeros días de hospitalización, constituyen factores predictores de mortalidad en SSJ/NET ⁽⁵²⁻⁵⁴⁾ y de peor pronóstico en DRESS ⁽²⁸⁾, se ha contemplado el uso de terapias de hemofiltración y aféresis dentro de su tratamiento, sustentadas en la capacidad que tienen para remover citocinas proinflamatorias, así como medicamentos y/o metabolitos activos circulantes ⁽²⁴⁾. Esto último toma especial importancia en pacientes en quienes el alopurinol fue el medicamento implicado, dado que existe una relación entre los altos niveles en plasma de su metabolito activo con un peor pronóstico durante la fase aguda de estas RAM graves ⁽⁵⁵⁾. Para SSJ/NET, existen estudios de análisis retrospectivo donde se documenta que el uso de esta estrategia, asociado a tratamiento sistémico con corticoides e/o inmunoglobulina, mostró disminución de la gravedad, del riesgo de mortalidad medido con la

escala SCORTEN y del tiempo de estancia hospitalaria ^(24, 56, 57). Por su parte, en DRESS la evidencia es menor y solo es a partir de recomendaciones de expertos en donde se sugiere la aplicación de este tipo de terapias en casos refractarios al tratamiento convencional con corticoides sistémicos ⁽⁹⁾.

Teniendo en cuenta la tendencia hacia la neutropenia en los pacientes con RAM graves, se ha propuesto el uso de factores estimulantes de colonias de granulocitos; un reporte de caso de un paciente con DRESS y compromiso hematológico grave mostró buenos resultados ⁽⁵⁸⁾. Así mismo, el uso de fármacos recombinantes, que pertenecen a esta familia de medicamentos, podría traer beneficios en la prevención de complicaciones como la sepsis ⁽¹⁰⁾.

Con el advenimiento de la medicina personalizada y el avance en el conocimiento de las vías inmunogénicas, a partir de reportes de caso, se proponen medicamentos innovadores en el tratamiento de estas condiciones. En el manejo del síndrome DRESS, el uso de mepolizumab, un anticuerpo monoclonal con un papel inhibidor de la IL-5, fue usado como terapia adyuvante a los corticoides sistémicos en un escenario de neumonitis eosinofílica, con buenos resultados ⁽⁵⁹⁾. La administración de tocilizumab, un antagonista del receptor IL-6, y de tofacitinib, un inhibidor del agente JAK1/3, importante mediador de la vía de la janus quinasa (JAK) para la producción de interleucinas proinflamatorias, también ha dado buenos resultados ^(60, 61). En el manejo del SSJ/NET, el uso de omalizumab, un anticuerpo monoclonal antiinmunoglobulina E (IgE), mostró resultados favorables en la resolución de los síntomas ⁽⁶²⁾. Otras vías inmunogénicas que presentan un interesante potencial para el manejo de esta condición incluyen aquellas que logren la inhibición de interleucina 15 (IL-15) relacionada con aumento de la citotoxicidad de los linfocitos ⁽⁶³⁾.

CONCLUSIONES

Las reacciones adversas a medicamentos graves, por tratarse de condiciones amenazantes de la vida, constituyen un desafío terapéutico en todos los niveles de atención. La suspensión del medicamento “culpable” y las medidas iniciales de soporte y cuidados de la piel son fundamentales y la administración de terapias sis-

témicas no excluye su implementación.

No se ha documentado, hasta el final de esta revisión, evidencia de alta calidad que soporte beneficios en el desenlace de mortalidad con alguno de los medicamentos mencionados. Los estudios disponibles siguen siendo limitados por la baja incidencia de presentación de estas condiciones, por lo que el tratamiento debe ser individualizado e idealmente a cargo de un equipo multidisciplinario coordinado por un dermatólogo con experiencia hospitalaria.

El conocimiento cada vez más detallado de las vías inmunogénicas permite que las investigaciones con intervención en vías moleculares específicas constituyan una ventana terapéutica con enorme potencial para disminuir la morbimortalidad asociada a esta condición.

REFERENCIAS

1. Hunziker T, Künzi UP, Braunschweig S, Zehnder D, Hoigné R. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy*. 1997;52(4):388-93. doi: 10.1111/j.1398-9995.1997.tb01017.x
2. Uetrecht J, Naisbitt DJ. Idiosyncratic adverse drug reactions: Current concepts. *Pharmacol Rev*. 2013;65(2):779-808. doi: 10.1124/pr.113.007450
3. González C. Reacciones medicamentosas. En: Archila P, Senior J (editores). *Texto de Medicina Interna. Aprendizaje basado en problemas*. Bogotá D.C.: Distribuna Editorial Médica; 2013. p. 1923-25.
4. Aihara M, Kano Y, Fujita H, Kambara T, Matsukura S, Katayama I, et al. Efficacy of additional i.v. immunoglobulin to steroid therapy in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Dermatol*. 2015;42(8):768-77. doi: 10.1111/1346-8138.12925
5. Kirchhof MG, Wong A, Dutz JP. Cyclosporine treatment of drug-induced hypersensitivity syndrome. *JAMA Dermatol*. 2016;152(11):1254-7. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.2220
6. Wang CW, Yang LY, Chen CB, Ho HC, Hung SI, Yang CH, et al. Randomized, controlled trial of TNF- α antagonist in CTL-mediated severe cutaneous adverse reactions. *J Clin Invest*. 2018;128(3):985-96. doi: 10.1172/JCI93349
7. Deng Q, Fang X, Zeng Q, Lu J, Jing C, Huang J. Severe cutaneous adverse drug reactions of Chinese inpatients: A meta-analysis. *An Bras Dermatol*. 2017;92(3):345-9. doi: 10.1590/abd1806-4841.20175171
8. Gupta L, Martin A, Agarwal N, D'Souza P, Das S, Kumar R, et al. Guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: An Indian perspective. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82(6):603-25. doi: 10.4103/0378-6323.191134
9. Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, Alamar R, Barranco R, Blanca-López N, et al. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment and Prevention of DRESS syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(4):229-253. doi: 10.18176/iiaci.0480
10. Seminario-Vidal L, Kroshinsky D, Malachowski SJ, Sun J, Markova A, Beachkofsky TM, et al. Society of Dermatology Hospitalists supportive care guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(6):1553-67. doi: 10.1016/j.jaad.2020.02.066
11. Arias DA, Londoño PA, López JG, Moreno LH. Síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica en el Hospital Universitario del Valle "Evaristo García" durante un periodo de 9 años. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatol*. 2013;21(3):214-9. doi.org/10.29176/2590843X.256
12. Wu J, Lee YY, Su SC, Wu TS, Kao KC, Huang CC, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with malignancies. *Br J Dermatol*. 2015;173(5):1224-31. doi: 10.1111/bjd.14052
13. Hirapara NH, Patel TK, Barvaliya MJ, Tripathi C. Drug-induced Stevens-Johnson Syndrome in Indian Population: A Multicentric Retrospective Analysis. *Niger J Clin Pract*. 2017;20(8):978-83. doi: 10.4103/njcp.njcp_122_16
14. Sotozono C, Ueta M, Nakatani E, Kitami A, Watanabe H, Sueki H, et al. Predictive Factors Associated with Acute Ocular Involvement in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(2):228-237. e2. doi: 10.1016/j.ajo.2015.05.002
15. Choonhakarn C, Limpawattana P, Chaowattana-panit S. Clinical profiles and treatment outcomes of systemic corticosteroids for toxic epidermal necrolysis: A retrospective study. *J Dermatol*. 2016;43(2):156-61. doi: 10.1111/1346-8138.13040
16. Morita K, Matsui H, Michihata N, Fushimi K, Yasunaga H. Association of Early Systemic Corticosteroid Therapy with Mortality in Patients with Stevens-Johnson Syndrome or Toxic Epidermal Necrolysis: A Retrospective Cohort Study Using a Nationwide Claims Database.

- Am J Clin Dermatol. 2019;20(4):579-92. doi: 10.1007/s40257-019-00443-9
17. Middendorff MM, Busaileh AZ, Babakhani A, Marik PE. Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: Treatment with low-dose corticosteroids, Vitamin C and thiamine. *BMJ Case Rep.* 2019;12(11):e230538. doi: 10.1136/bcr-2019-230538
 18. Funck-Brentano E, Duong TA, Bouvresse S, Bagot M, Wolkenstein P, Roujeau JC, et al. Therapeutic management of DRESS: A retrospective study of 38 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(2):246-52. doi: 10.1016/j.jaad.2014.10.032
 19. Allouchery M, Logerot S, Cottin J, Pralong P, Villier C, Ben Saïd B. Antituberculosis Drug-Associated DRESS: A Case Series. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1373-80. doi: 10.1016/j.jaip.2017.11.021
 20. Takehara A, Aoyama Y, Kurosawa M, Shirafuji Y, Umemura H, Kamiya K, et al. Longitudinal analysis of antibody profiles against plakins in severe drug eruptions: emphasis on correlation with tissue damage in drug-induced hypersensitivity syndrome and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms. *Br J Dermatol.* 2016;175(5):944-52. doi: 10.1111/bjd.14677
 21. Nam YH, Park MR, Nam HJ, Lee SK, Kim KH, Roh MS, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome is not uncommon and shows better clinical outcome than generally recognised. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2015;43(1):19-24. doi: 10.1016/j.aller.2013.08.003
 22. Ocampo-Garza J, Ocampo-Garza SS, Martínez-Villarreal JD, Barbosa-Moreno LE, Guerrero-González GA, Ocampo-Candiani J. [DRESS syndrome: Report of nine cases]. *Rev Med Chil.* 2015;143(5):577-83. doi: 10.4067/S0034-98872015000500004
 23. Díaz JC, Bonilla D, Ramírez AF, Herrera MC, Ramírez LF, Serrano CD. Grandes dosis de corticoides sistémicos en pacientes con síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: descripción de siete casos y revisión de la literatura. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatol.* 2019;19(1):13-9.
 24. Yamane Y, Matsukura S, Watanabe Y, Yamaguchi Y, Nakamura K, Kambara T, et al. Retrospective analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in 87 Japanese patients – Treatment and outcome. *Allergol Int.* 2016;65(1):74-81. doi: 10.1016/j.alit.2015.09.001
 25. Zhang C, Van DN, Hieu C, Craig T. Drug-induced severe cutaneous adverse reactions: Determine the cause and prevention. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;123(5):483-7. doi: 10.1016/j.anai.2019.08.004
 26. Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int.* 2019;68(3):301-8. doi: 10.1016/j.alit.2019.03.006
 27. Cardona M, Galindo LF, Díaz-Guío DA. Síndromes de hipersensibilidad inducidos por medicamentos en las unidades de cuidados intensivos. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatol.* 2018;26(3):170-83. doi: 10.29176/2590843X.58
 28. Shiohara T, Kano Y, Hirahara K, Aoyama Y. Prediction and management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017;13(7):701-4. doi: 10.1080/17425255.2017.1297422
 29. Lalosevic J, Nikolic M, Gajic-Veljic M, Skiljevic D, Medenica L. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A 20-year single-center experience. *Int J Dermatol.* 2015;54(8):978-84. doi: 10.1111/ijd.12702
 30. Ye L, Zhang C, Zhu Q. The Effect of Intravenous Immunoglobulin Combined with Corticosteroid on the Progression of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2016;11(11):e0167120. doi: 10.1371/journal.pone.0167120
 31. Micheletti RG, Chiesa-Fuxench Z, Noe MH, Stephen S, Aleshin M, Agarwal A, et al. Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: A Multicenter Retrospective Study of 377 Adult Patients from the United States. *J Invest Dermatol.* 2018;138(11):2315-21. doi: 10.1016/j.jid.2018.04.027
 32. Tran AK, Sidhu S. Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis—an Australian analysis of treatment outcomes and mortality. *J Dermatolog Treat.* 2019;30(7):718-23. doi: 10.1080/09546634.2019.1568380
 33. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Mottschall E, Knaus J, Schumacher M, et al. Systemic immunomodulating therapies for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol.* 2017;153(6):514-22. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.5668
 34. Cartotto R. Burn Center Care of Patients with Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *Clin Plast Surg.* 2017;44(3):583-95. doi: 10.1016/j.cps.2017.02.016
 35. Mohanty S, Das A, Ghosh A, Sil A, Gharami R, Bandyopadhyay D, et al. Effectiveness, safety

- and tolerability of cyclosporine versus supportive treatment in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: A record-based study. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2017;83(3):312-6. doi: 10.4103/ijdv.IJDVL_201_16
36. Chen YT, Hsu CY, Chien YN, Lee WR, Huang YC. Efficacy of cyclosporine for the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: Systemic review and meta-analysis. *Dermatol Sin.* 2017;35(3):131-7. doi: 10.1016/j.dsi.2017.04.004
37. González-Herrada C, Rodríguez-Martín S, Cachafeiro L, Lerma V, González O, Lorente JA, et al. Cyclosporine Use in Epidermal Necrolysis Is Associated with an Important Mortality Reduction: Evidence from Three Different Approaches. *J Invest Dermatol.* 2017;137(10):2092-100. doi: 10.1016/j.jid.2017.05.022
38. Lee HY, Fook-Chong S, Koh HY, Thirumoorthy T, Pang SM. Cyclosporine treatment for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: Retrospective analysis of a cohort treated in a specialized referral center. *J Am Acad Dermatol.* 2017;76(1):106-13. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.048
39. Poizeau F, Gaudin O, Le Cleach L, Duong TA, Hua C, Hotz C, et al. Cyclosporine for Epidermal Necrolysis: Absence of Beneficial Effect in a Retrospective Cohort of 174 Patients—Exposed/Unexposed and Propensity Score-Matched Analyses. *J Invest Dermatol.* 2018;138(6):1293-300. doi: 10.1016/j.jid.2017.12.034
40. Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000;115(2):149-53. doi: 10.1046/j.1523-1747.2000.00061.x
41. Ng QX, De Deyn MLZQ, Venkatanarayanan N, Ho CYX, Yeo WS. A meta-analysis of cyclosporine treatment for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *J Inflamm Res.* 2018;11:135-42. doi: 10.2147/JIR.S160964
42. Woolridge KF, Boler PL, Lee BD. Tumor necrosis factor α inhibitors in the treatment of toxic epidermal necrolysis. *Cutis.* 2018;101(1):E15-21.
43. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC, Duguet C, Boudeau S, Vaillant L, et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet.* 1998;352(9140):1586-9. doi: 10.1016/S0140-6736(98)02197-7
44. Wang R, Zhong S, Tu P, Li R, Wang M. Rapid remission of Stevens-Johnson syndrome by combination therapy using etanercept and intravenous immunoglobulin and a review of the literature. *Dermatol Ther.* 2019 Jul;32(4):e12832.
45. Wang F, Gao X, Chen X, Tang X, Chen H, Han J. Successful treatment of interstitial lung disease related to Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis overlap with etanercept: A case report and published work review. *J Dermatol.* 2019;46(11):1035-8. doi: 10.1111/dth.12832
46. Pham CH, Gillenwater TJ, Nagengast E, McCullough MC, Peng DH, Garner WL. Combination therapy: Etanercept and intravenous immunoglobulin for the acute treatment of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Burns.* 2019;45(7):1634-8. doi: 10.1016/j.burns.2018.12.018
47. Kim S, Joo EJ, Kim UJ, Kim JH, Kim B, Lee HJ, et al. Corticosteroid-induced drug reaction with eosinophilia and systematic symptoms successfully treated with a tumor necrosis factor alpha inhibitor. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2020. doi: 10.12932/AP-210819-0628.
48. Leman RE, Chen L, Shi X, Rolimpandoei SP, Ling X, Su Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) successfully treated with tumor necrosis factor- α inhibitor. *JAAD Case Rep.* 2017;3(4):332-5. doi: 10.1016/j.jidcr.2017.05.006
49. Adil M, Amin SS, Mohtashim M. N-acetylcysteine in dermatology. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2018;84(6):652-9. doi: 10.4103/ijdv.IJDVL_33_18
50. Janeczek M, Moy L, Riopelle A, Vetter O, Reserva J, Tung R, et al. The potential uses of N-acetylcysteine in dermatology: A review. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(5):20-6.
51. Ichai P, Laurent-Bellue A, Saliba F, Moreau D, Besch C, Francoz C, et al. Acute Liver Failure/Injury Related to Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms: Outcomes and Prognostic Factors. *Transplantation.* 2017;101(8):1830-37. doi: 10.1097/TP.0000000000001655
52. Hsu DY, Brieve J, Silverberg NB, Silverberg JI. Morbidity and Mortality of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in United States Adults. *J Invest Dermatol.* 2016;136(7):1387-97. doi: 10.1016/j.jid.2016.03.023
53. Beck A, Cooney R, Gamelli RL, Mosier MJ. Predicting mechanical ventilation and mortality: Early and late indicators in Steven-johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Res.* 2016;37(1):e47-55. doi: 10.1097/BCR.0000000000000329
54. Lee TH, Lee CC, Ng CY, Chang MY, Chang SW, Fan PC, et al. The influence of acute kidney injury on the outcome of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: The prognostic value

- of KDIGO staging. *PLoS One*. 2018;13(9):e0203642. doi: 10.1371/journal.pone.0203642
55. Chung WH, Chang WC, Stocker SL, Juo CG, Graham GG, Lee MHH, et al. Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: The impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin. *Ann Rheum Dis*. 2015;74(12):2157-64. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-205577
 56. Bai M, Yu Y, Huang C, Liu Y, Zhou M, Li Y, et al. Continuous venovenous hemofiltration combined with hemoperfusion for toxic epidermal necrolysis: a retrospective cohort study. *J Dermatolog Treat*. 2017;28(4):353-9. doi: 10.1080/09546634.2016.1240326
 57. Han F, Zhang J, Guo Q, Feng Y, Gao Y, Guo L, et al. Successful treatment of toxic epidermal necrolysis using plasmapheresis: A prospective observational study. *J Crit Care*. 2017;42:65-8. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.07.002
 58. Fathallah N, Slim R, Rached S, Hachfi W, Lettaief A, Ben Salem C. Sulfasalazine-induced DRESS and severe agranulocytosis successfully treated by granulocyte colony-stimulating factor. *Int J Clin Pharm*. 2015;37(4):563-5. doi: 10.1007/s11096-015-0107-2
 59. Thein OS, Sutton B, Thickett DR, Parekh D. Mepolizumab rescue therapy for acute pneumonitis secondary to DRESS. *BMJ Case Rep*. 2019;12(10):e231355. doi: 10.1136/bcr-2019-231355
 60. Damsky WE, Vesely MD, Lee AI, Choi J, Meyer A-C, Chen M, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome with myocardial involvement treated with tofacitinib. *JAAD Case Rep*. 2019;5(12):1018-26. doi: 10.1016/j.jdc.2019.07.004
 61. Maximova N, Maestro A, Zanon D, Marcuzzi A. Rapid recovery of postnivolumab vemurafenib-induced Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) syndrome after tocilizumab and infliximab administration. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000388. doi: 10.1136/jitc-2019-000388
 62. Uzun R, Yalcin AD, Celik B, Bulut T, Yalcin AN. Levofloxacin induced toxic epidermal necrolysis: Successful therapy with omalizumab (anti-IgE) and pulse prednisolone. *Am J Case Rep*. 2016;17:666-71. doi: 10.12659/ajcr.899823
 63. Su SC, Mockenhaupt M, Wolkenstein P, Dunant A, Le Gouvello S, Chen CB, et al. Interleukin-15 Is Associated with Severity and Mortality in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol*. 2017;137(5):1065-73. doi: 10.1016/j.jid.2016.11.034