

Reacciones adversas medicamentosas cutáneas: enfoque en el servicio de urgencias

Simón Gallo-Echeverri¹; María Camila Gallo-Echeverri²; Luis Gabriel Caicedo-Bello³; Alejandra Zuluaga-Restrepo⁴; Marie Claire Berrouet-Mejía⁵

RESUMEN

Las erupciones cutáneas están dentro de las reacciones adversas medicamentosas más frecuentes; por lo tanto, es habitual enfrentarse a estas en los diferentes ámbitos del ejercicio médico. Un enfoque ordenado basado en la identificación temprana del posible agente etiológico, la cronología de la exposición y las características clínicas de la reacción permiten categorizar la gravedad del cuadro. Con una sospecha clara puede optimizarse la toma de paraclínicos, elegirse el nivel de complejidad asistencial más adecuado y tomarse las medidas terapéuticas y preventivas pertinentes para cada caso. En la siguiente revisión narrativa se pretende abarcar los aspectos clave de las erupciones medicamentosas más graves y proponer un enfoque simple de estas en el servicio de urgencias.

PALABRAS CLAVE: Erupciones por medicamentos; Necrólisis epidérmica tóxica; Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos; Síndrome de Stevens-Johnson.

1. Residente de Dermatología, Centro de Investigaciones Dermatológicas (CIDERM). Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2473-2516>
2. Médica, Universidad CES, Medellín, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7043-6147>
3. Especialista en Medicina de Urgencias, Universidad CES, Medellín, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0795-0872>
4. Especialista en Medicina de Urgencias, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0272-7815>
5. Toxicóloga clínica, Universidad CES. Hospital General de Medellín. Clínica SOMA, Medellín, Colombia. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9292-7484>

Correspondencia: Simón Gallo-Echeverri; **email:** simongalloe@gmail.com

Recibido: 20/04/21; **aceptado:** 28/02/22

Cómo citar: doi

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

DRUG ERUPTIONS: AN EMERGENCY ROOM APPROACH

SUMMARY

Skin eruptions are among the most common drug adverse reactions; therefore, it is usual to face them in medical practice. A systematic approach based on early identification of the possible etiologic agent, the chronology of the exposure and the clinical characteristics of the reaction, allows the clinician to categorize the severity of the disease. With a high index of suspicion, it is possible to choose the appropriate laboratory tests, to optimize medical care and take the pertinent therapeutic and preventive measures for each case. The following narrative review is intended to cover the key aspects of the most serious drug eruptions and propose a simple approach for these in the emergency department.

KEY WORDS: DRESS syndrome; Drug eruptions; Drug hypersensitivity syndrome; Drug hypersensitivity; Stevens-Johnson syndrome; Toxic epidermal necrolysis.

INTRODUCCIÓN

Las reacciones adversas medicamentosas son una causa importante de morbimortalidad a nivel mundial, ubicándose en algunas series entre la cuarta y la sexta causa de muerte intrahospitalaria, después de la enfermedad coronaria, el cáncer y la enfermedad cerebrovascular, con una prevalencia tan importante como la de la diabetes *mellitus* y la neumonía ⁽¹⁾.

Su espectro puede variar desde reacciones leves, hasta alteraciones sistémicas graves potencialmente fatales ⁽²⁾. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define las reacciones adversas medicamentosas como cualquier noxa, no intencionada o indeseable, asociada al uso de un medicamento, la cual ocurre en la dosis habitualmente usada ya sea para profilaxis, diagnóstico o tratamiento ⁽³⁾. En términos generales, las reacciones adversas medicamentosas pueden comprometer cualquier órgano y se considera que entre el 10 % y el 30 % de ellas comprometen la piel, por lo que pueden denominarse como *reacciones adversas medicamentosas cutáneas* (RAMC) ⁽⁴⁾.

Las RAMC están dentro de las reacciones adversas a medicamentos más comunes y las más habituales son el exantema morbiliforme y la urticaria. Su frecuencia difiere según el medicamento usado, siendo más alta con algunos antibióticos, con los que puede presentarse hasta en el 8 % de los pacientes expuestos ⁽⁵⁾. En un estudio observacional local, los patrones clínicos más frecuentes fueron el exantema morbiliforme (76,3 %) y la urticaria (13,6 %) y los menos frecuentes fueron los más graves, como el síndrome de Stevens-Johnson

(SSJ; 0,6 %), lo que es similar a las cifras reportadas en la literatura mundial. El grupo farmacológico más implicado fue los antibióticos (54,4 %), seguido de los analgésicos (22,5 %) y los antiepilépticos (8,9 %); sin embargo, al discriminar por cada medicamento, el más comúnmente implicado fue la dipirona (17,2 %) ⁽⁴⁾. Aunque las RAMC graves no son las más frecuentes, se calcula que hasta un 2 % de los pacientes hospitalizados podrían verse afectados por estas y su mortalidad asciende hasta el 50 % en los peores casos ⁽⁵⁾.

Establecer la asociación etiológica con un medicamento específico es un reto, debido a la polifarmacia y la variabilidad en el tiempo que pasa entre la exposición y la reacción ⁽⁶⁾. En este artículo se expone una revisión de la literatura reciente con respecto a las RAMC, con énfasis en aquellas que pueden ser potencialmente fatales para el paciente, por lo que es fundamental sospecharlas e intervenirlas en el servicio de urgencias, ya que tienen potenciales implicaciones pronósticas.

FISIOPATOLOGÍA

Las RAMC pueden estar mediadas por mecanismos inmunitarios o no inmunitarios, siendo las primeras imprevisibles y las segundas generalmente previsibles por factores que dependen de la dosis o de las propiedades farmacológicas del medicamento ⁽⁷⁾.

Aquellas inmunomediadas pueden tener como blanco el medicamento, sus metabolitos, las enzimas relacionadas con su metabolismo o una combinación de todas las anteriores ⁽⁸⁾. Un ejemplo de esto se da en las RAMC

secundarias al uso de anticonvulsivantes aromáticos (carbamazepina, fenitoína, fenobarbital y oxcarbazepina), en la que la formación de radicales arenóxidos genera la activación de linfocitos T, lo que explica la reacción cruzada entre ellos ⁽⁹⁾.

El sistema de clasificación de Gell y Coombs permite diferenciar las RAM según el tipo de hipersensibilidad que las media (**Tabla 1**). En las RAMC graves son de particular importancia las de tipo IVb, IVc y IVd que son mediadas por eosinófilos, linfocitos T y neutrófilos respectivamente ^(1, 10).

Existen además factores genéticos implicados, tales como las variaciones en las enzimas metabolizadoras de medicamentos y las susceptibilidades determinadas por alelos específicos del sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA, por sus siglas en inglés), como se ha descrito para el abacavir, la carbamazepina, el alopurinol y la dapsona ⁽¹²⁻¹⁷⁾.

Hay un grupo pequeño de pacientes que presentarán una RAMC independientemente de las propiedades

farmacológicas del medicamento y de la dosis, también conocidas como *reacciones idiosincráticas*. Estas son imprevisibles y el mecanismo que las produce no está del todo claro ⁽¹⁸⁾.

Las infecciones virales también pueden desempeñar un papel en la patogenia de las RAMC, como es el caso de la reactivación del virus herpes humano 6 y 7, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr en la reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), en la que se cree que esta podría ser la consecuencia de producción de citocinas reguladoras y contribuir en la perpetuación de la respuesta inmunitaria e inflamación sistémica, que finalmente lleva a la falla orgánica ⁽¹⁹⁻²²⁾.

PATRONES CLÍNICOS

El enfoque morfológico de las reacciones asociadas a medicamentos, tal y como se describe en la **Tabla 2**, facilita la aproximación diagnóstica.

Tabla 1. Sistema de clasificación de Gell y Coombs de las reacciones de hipersensibilidad

Tipo	Mecanismo	RAM
I. Anafiláctica (inmediata)	IgE se une a mastocitos y basófilos	Urticaria, angioedema y anafilaxia
II. Mediada por anticuerpos	Citotoxicidad, neutralización o estimulación mediada por IgG o IgM	Trombocitopenia inducida por fármacos
III. Mediada por complejos inmunitarios	Depósito de complejos inmunitarios local o sistémico con activación del complemento y reclutamiento de neutrófilos	Vasculitis y enfermedad del suero
IV. Mediada por células (retardada)	a. LT T _H 1 CD4+ (macrófagos)	Dermatitis de contacto
	b. LT T _H 2 CD4+ (eosinófilos)	DRESS
	c. LT citotóxica CD4+ y CD8+	Erupción exantemática SSJ/NET
	d. LT y neutrófilos	PEGA

DRESS: reacción medicamentosa con síntomas sistémicos y eosinofilia; Ig: inmunoglobulina; LT: linfocito T; NET: necrólisis epidérmica tóxica; PEGA: pustulosis exantemática generalizada aguda; SSJ: síndrome de Stevens-Johnson.

Tabla 2. Tipos de RAM, principales características y agentes implicados ^(7, 23)

Tipo de reacción	Características clínicas más comunes	Agentes causales más frecuentes
Urticaria	Habones, pruriginosos con distribución variable	Betalactámicos, AINE, IECA (mediada por bradicininas), opioides
Angioedema	Edema en cara, labios o genitales	
Anafilaxia	Lesiones urticariformes asociadas a broncoespasmo, síntomas gastrointestinales o hipotensión	Antibióticos betalactámicos, AINE
PEGA	Pústulas sobre base eritematosa generalizada con acentuación en pliegues	Antibióticos, BCC, antimaláricos
Exantema intertriginoso y flexural simétrico por fármacos (SDRIFE)	Eritema en región glútea y pliegues, sin síntomas sistémicos	Amoxicilina, ceftriaxona, penicilina, clindamicina, eritromicina
Exantema morbiliforme	Máculas y pápulas eritematosas que afectan el tronco y las extremidades con predominio proximal	Alopurinol, aminopenicilinas, cefalosporinas, anticonvulsivantes, sulfonamidas
Erupción fija medicamentosa	Máculas o placas redondas, eritematovioláceas, solitarias, bien definidas, que pueden ampollarse	Tetraciclinas, AINE, carbamazepina
SSJ/NET	Máculas eritematovioláceas que se ampollan con posterior desprendimiento epidérmico, costras y erosiones mucosas, signo de Nikolsky positivo	Sulfonamidas, anticonvulsivantes, AINE, alopurinol
DRESS	Erupción morbiliforme que progresa hacia eritema difuso que compromete más del 50 % de la SCT con edema facial, infiltración, descamación o púrpura. Asociado a fiebre, adenopatías y eosinofilia	Anticonvulsivantes, sulfonamidas, minociclina, alopurinol

AINE: antiinflamatorios no esteroideos; BCC: bloqueadores de los canales de calcio; DRESS: reacción medicamentosa con síntomas sistémicos y eosinofilia; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; NET: necrólisis epidérmica tóxica; PEGA: pustulosis exantemática generalizada aguda; SCT: superficie corporal total; SSJ: síndrome de Stevens-Johnson.

ABORDAJE EN EL SERVICIO DE URGENCIAS

Enfoque

Al enfocar un paciente con sospecha de una RAMC debe partirse de dos aspectos clave: la cronología y la identificación de las características que sugieren una forma grave.

Cronología

El tiempo que transcurre entre la exposición al presunto medicamento causal y el inicio del cuadro clínico es fundamental, ya que da una idea del tipo de RAMC y su gravedad. Así, aquellas más agudas suelen ser más leves, exceptuando la anafilaxia, y conforme la reacción se aleja más de la exposición tienden a ser más graves, como el SJS/necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la DRESS; la PEGA, a pesar de ser muy ruidosa, excepcionalmente puede tener afectación sistémica y, por lo tanto, no conlleva alta morbimortalidad. Es importante resaltar la superposición de estos períodos, por lo que el seguimiento del paciente es fundamental y el reenfoque según los posibles nuevos hallazgos puede resultar en un nuevo diagnóstico y manejo

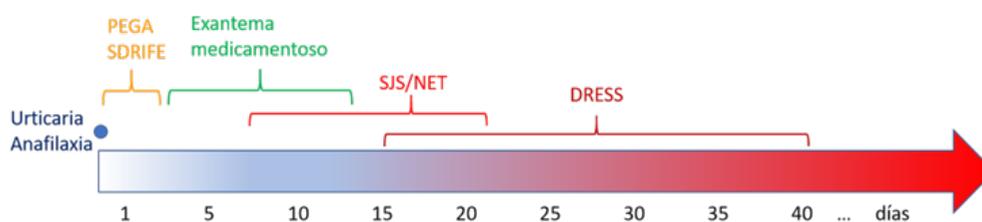
(Figura 1)⁽²⁴⁾. El principal obstáculo a la hora de definir la cronología es la dificultad que representa en muchas ocasiones el determinar el fármaco implicado.

Identificación de las características que sugieren una RAMC grave

Existen una serie de manifestaciones clínicas que permiten sospechar que se está frente a una reacción grave, por lo que siempre que se encuentren deben aumentar el nivel de sospecha y llevar a la toma de paraclínicos y seguimiento estricto del paciente; estas son:

- afectación de más del 50 % de la superficie corporal;
- edema facial;
- ampollas o pústulas;
- afectación de mucosas;
- fiebre;
- adenomegalias;
- síntomas sistémicos;
- anomalías de laboratorio (como neutrofilia, eosinofilia, linfocitosis atípica, alteración del perfil hepático o renal, entre otras).

Una vez se defina si se está frente a una RAMC grave o no, las características específicas de cada una va a permitir diferenciarlas y guiar el tratamiento.



Reacción adversa medicamentosa cutánea	Días desde la exposición
Urticaria y anafilaxia	Inmediato
PEGA y SDRIFE	<4
Exantema medicamentoso	4-14
SSJ/NET	7-21
DRESS	15-40

Figura 1. Ilustración esquemática del momento de aparición de las manifestaciones clínicas días después de la exposición al medicamento causal⁽²⁴⁾.

Manejo inicial

El paciente con inflamación de la mayoría de la superficie cutánea puede presentar síntomas como dolor o prurito generalizados, lo que puede desencadenar la denominada *insuficiencia cutánea aguda*: una alteración sistémica que conlleva una alteración de todas las funciones de la piel y, por lo tanto, mayor pérdida de calor, aumento en las pérdidas insensibles de agua, trastornos electrolíticos, alto riesgo de infección sistémica y aumento del catabolismo⁽²⁵⁾.

Por esta razón, desde urgencias deben tomarse medidas iniciales que busquen mitigar la pérdida de las funciones de la piel y los síntomas del paciente:

- Prevenir la hipotermia manteniendo al paciente abrigado y evitando prendas o apósitos húmedos.
- Reposición hidroelectrolítica calculando el déficit inicial y los requerimientos diarios, teniendo en cuenta el aumento de las pérdidas insensibles.
- Disminuir el impacto de la pérdida de función de barrera, especialmente en aquellas reacciones que forman áreas desnudas, cubriendo estas zonas con apósitos no adherentes, con lo que se reducirá el dolor y riesgo de infección. En aquellos pacientes con SSJ/NET se recomienda mantener un ambiente estéril y considerar los hemocultivos en todos los casos.
- Asignar una dieta adecuada a cada tipo de paciente, considerando sus comorbilidades y necesidades metabólicas.
- Manejo específico del dolor o prurito con el uso de antiinflamatorios, opioides y antihistamínicos, según sea el caso.
- Reducir al mínimo la cantidad de medicamentos que se le aplican al paciente.

En los siguientes apartados se describirán con mayor detalle aquellas reacciones que por su gravedad se consideran más relevantes en el contexto de urgencias, ya que la implementación oportuna de conductas terapéuticas impacta significativamente el pronóstico.

REACCIÓN A MEDICAMENTOS CON EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS

La DRESS es una reacción de hipersensibilidad inducida por medicamentos, potencialmente fatal, poco

frecuente, que incluye erupción cutánea, anormalidades hematológicas, linfadenopatías y compromiso orgánico⁽²⁶⁻²⁸⁾.

Tiene distribución global y existen reportes de incidencia de 0,9 por cada 100.000 pacientes/año en poblaciones africanas⁽²⁹⁾, aunque esta puede estar subestimada, dada su heterogeneidad de presentación clínica⁽³⁰⁾. Su frecuencia es variable dependiendo del tipo de medicamento y la población analizada, pero se calcula que ocurre aproximadamente en 1 de cada 10.000 exposiciones a anticonvulsivantes aromáticos⁽³¹⁾, y llega incluso a frecuencias de 1 en 300 exposiciones a lamotrigina⁽³²⁾. Puede ocurrir en niños, aunque la mayoría de los casos son en adultos^(33, 34). Se ha reportado una mayor prevalencia en mujeres (relación hombre/mujer de 0,8), pero no es un dato constante en los diferentes estudios^(35, 36).

En el estudio RegiSCAR se reportó causalidad plausible para medicamentos en el 88 % de los casos, con un total de más de 44 medicamentos descritos, siendo los más frecuentes los antiepilépticos (35 %), el alopurinol (18 %), las sulfonamidas (12 %) y otros antibióticos como vancomicina o minociclina (11 %) (**Tabla 3**)⁽³⁶⁾.

Las manifestaciones clínicas inician entre la segunda y la sexta semana luego de recibir el medicamento, con una evolución lenta y compromiso sistémico variable. En caso de reexposición, el período de latencia puede ser menor⁽³⁷⁾.

En orden cronológico, los primeros signos y síntomas pueden ser fiebre, disfagia, malestar general, adenopatías, prurito o dolor cutáneo, que pueden prolongarse hasta dos semanas, seguidos por erupción cutánea, que se presenta en casi el 100 % de los pacientes, comienza como una erupción morbiliforme en la cara, zona superior del tronco y las extremidades, que progresa a un eritema infiltrado, confluyente y difuso, a menudo con acentuación folicular. La erupción es polimorfa, por lo que se considera sugerente de DRESS cuando compromete más del 50 % de la superficie corporal y se acompaña de dos o más de las siguientes características: edema facial, lesiones infiltradas, descamación o púrpura (**Figura 2**). Puede haber afectación mucosa, pero suele ser leve⁽³⁶⁾.

Los síntomas sistémicos van desde fiebre (64 %-90 %), adenopatías (54 %-56 %) y alteraciones hematológicas (leucocitosis [95 %], eosinofilia [66 %-95 %] y linfocitosis atípica [67 %]), hasta afectación visceral (88 %-91

Tabla 3. Medicamentos implicados en DRESS ^(35, 36).

Más frecuentes	Menos frecuentes
Alopurinol	Fenindiona
Carbamazepina	Flavoxato
Lamotrigina	Fluindiona
Fenitoína	Antibióticos betalactámicos
Fenobarbital	Nevirapina
Sulfasalazina	Olanzapina
Vancomicina	Oxcarbazepina
Minociclina	Telaprevir
Dapsona	Lenalidomida
Sulfametoxazol	

%), que puede llegar a confundirse con sepsis, infecciones virales, enfermedad de Still del adulto o una enfermedad linfoproliferativa ^(28, 35, 36).

Los pacientes pueden presentar desde alteraciones orgánicas subclínicas hasta insuficiencia hepática aguda, nefritis intersticial, miocarditis, neumonitis intersticial, miositis, tiroiditis e incluso infiltración encefálica por eosinófilos ⁽³⁸⁾.

Los órganos afectados en orden de frecuencia son: hígado (75 %-94 %), riñones (8 %-37 %), pulmones (5 %-32 %), músculo/corazón (2 %-13 %), bazo (15 %), otros (15 %) ^(33, 34).

La afectación cutánea y visceral puede persistir semanas o meses después de la suspensión del medicamento, con posibles recaídas (hasta en el 20 % de los pacientes) en los meses siguientes, con afectación de nuevos órganos, incluso después del descenso gradual de los corticosteroides, con reportes de hipotiroidismo autoinmunitario hasta dos meses más tarde ⁽³⁹⁾. Los factores asociados con un curso prolongado incluyen una afectación hepática más grave y la presencia de linfocitosis atípica similar a mononucleosis ^(37, 40, 41).

Frente a la sospecha clínica y teniendo en cuenta los posibles órganos afectados, siempre deben solicitarse estudios de laboratorio e imagenológicos que permitan la confirmación diagnóstica, evaluar complicaciones y detectar afectación orgánica, por lo que deben solicitarse de entrada: hemograma con extendido, perfil hepático y renal, uroanálisis, radiografía de tórax, biopsia de piel y pruebas para detectar reactivación de infección viral (esta última como marcador pronóstico); según los síntomas y la evolución, complementar con estudios específicos para evaluar otros órganos (como corazón, tiroides o sistema nervioso central) ⁽²⁸⁾.

El diagnóstico de la DRESS puede hacerse sin problemas en los casos típicos, en los que se identifica un medicamento con causalidad plausible, erupción cutánea compatible, anormalidades hematológicas (específicamente eosinofilia, por su frecuencia) y síntomas sistémicos con compromiso orgánico; sin embargo, existen casos atípicos en los que el abordaje diagnóstico es complicado. A partir de los resultados del estudio RegiSCAR, se planteó un puntaje que permite clasificar el grado de certeza diagnóstica (**Tabla 4**) y constituye una herramienta útil en el enfoque clínico ^(36, 37).

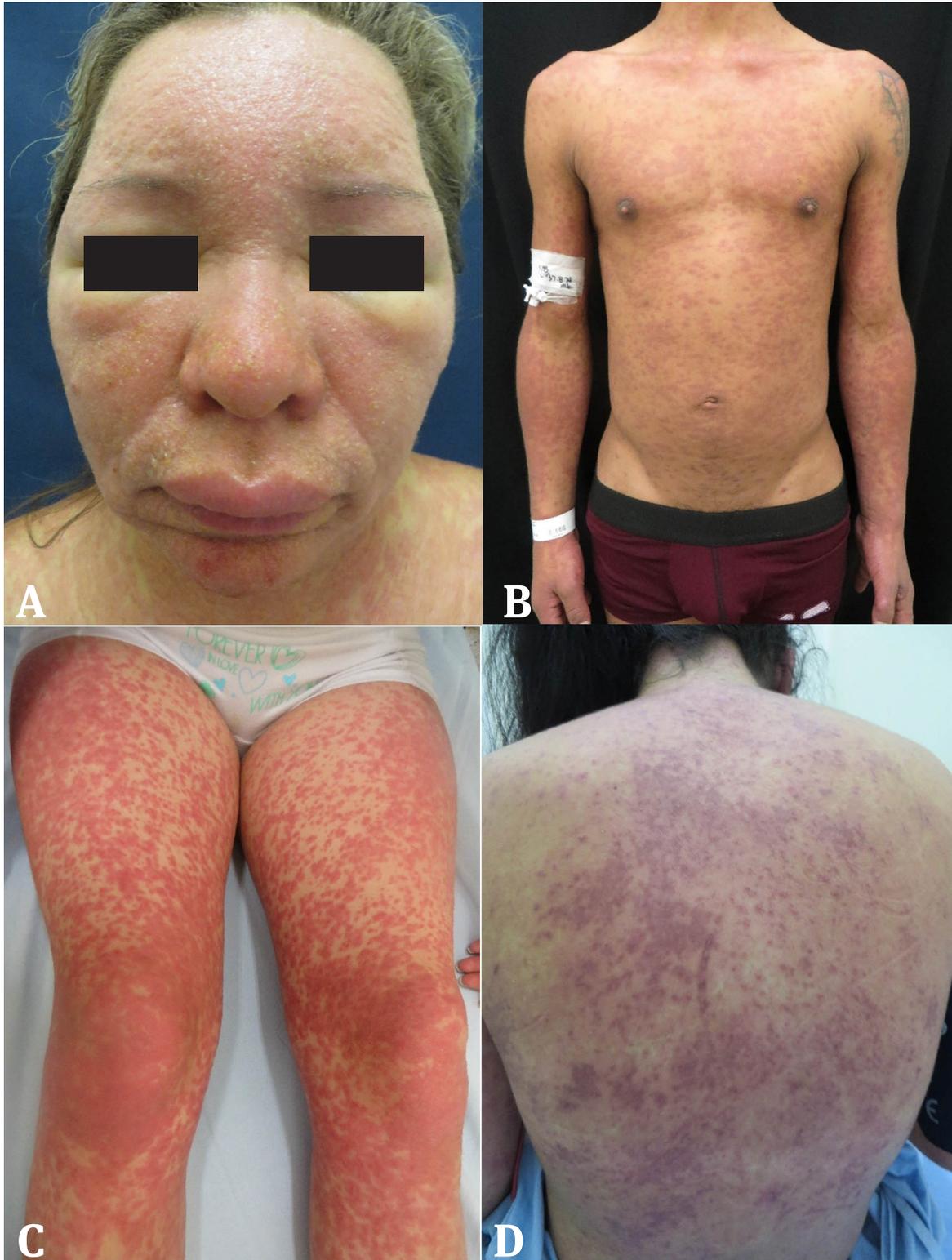


Figura 2. Manifestaciones clínicas en la DRESS. **A).** Edema facial. **B).** Erupción morbiliforme generalizada. **C).** Placas eritematosas morbiliformes infiltradas. **D).** Placas eritematovioláceas con púrpura. Fotografías cortesía del Servicio de Dermatología de la Universidad de Antioquia.

Tabla 4. Clasificación de los casos de DRESS ⁽¹⁰⁾.

Variable	Presente	Ausente
Fiebre $\geq 38,5$ °C	0	-1
Adenopatías (>1 cm) en ≥ 2 sitios	1	0
Eosinofilia ≥ 700 o ≥ 10 %* >1500 o >20 %*	1 2	0
Linfocitos atípicos	1	0
Erupción que compromete ≥ 50 % de la superficie corporal	1	0
Erupción sugerente (≥ 2 : edema facial, púrpura, descamación, infiltración)	1	-1
Biopsia de piel sugerente de DRESS	0	-1
Compromiso de 1 órgano ≥ 2 órganos	1 2	0
Duración >15 días	0	-1
Exclusión de otras posibilidades diagnósticas	1	0
Total: <2 , excluido		
2-3, posible		
4-5, probable		
>5 , definitivo		

*Este porcentaje solo aplica si los leucocitos son menores de 4000.

Diagnósticos diferenciales ^(42, 43)

- Otras RAMC graves: como el SSJ/NET o la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), en lo que va a ser fundamental identificar el tiempo de latencia entre la exposición al medicamento y el inicio de los síntomas, la eosinofilia y la afectación orgánica como marcadores de la DRESS, para diferenciarlas.
- Infecciones: todas aquellas que puedan manifestarse con fiebre, erupción cutánea, adenopatías y afectación orgánica son potenciales simuladores de DRESS. Las más similares son la infección primaria por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), VHH-6 y VEB ⁽⁴⁴⁾.
- Síndromes hipereosinofílicos: particularmente por la eosinofilia, su capacidad de causar daño orgánico y la posibilidad de presentar erupciones cutáneas; sin embargo, la heterogeneidad de presentación y la ausencia de historia de exposición a un medicamento, en la mayoría de los casos, permitirá diferenciarlos de la DRESS.
- Enfermedades autoinmunitarias: las enfermedades reumatológicas son causa frecuente de fiebre, erupción cutánea y daño orgánico. El perfil clínico y paraclínico en la mayoría de los casos permite hacer la diferenciación.
- Enfermedades linfoproliferativas: específicamente el linfoma de células T angioinmunoblástico y el síndrome de Sezary, donde las erupciones

cutáneas generalizadas van a acompañar los síntomas B y las adenopatías generalizadas. En estos casos, la patología de piel y ganglionar junto con estudios hematológicos de extensión permitirá diferenciarlos.

Tratamiento y pronóstico

El tratamiento de los pacientes con DRESS involucra, en primera instancia, la suspensión del posible agente causal, acompañado del manejo sintomático y de las potenciales complicaciones.

El paciente debe hospitalizarse y requiere soporte hidroelectrolítico y nutricional. Los pacientes sin compromiso orgánico grave son candidatos a manejo sintomático con esteroides tópicos de alta potencia y emolientes como medidas antiinflamatorias y antipruriginosas. Por otro lado, el uso de esteroides sistémicos se recomienda en pacientes con afectación visceral grave, en dosis de 0,5 a 2 mg/kg de prednisolona o su equivalente, hasta que haya mejoría clínica y normalización de los parámetros de laboratorio, seguido de desmonte gradual por 8 a 12 semanas con el fin de prevenir recaídas.

Las recomendaciones anteriores sobre el manejo no han sido evaluadas en estudios clínicos aleatorizados y surge de la experiencia clínica, series de casos y estudios observacionales retrospectivos. A pesar de esto, otros estudios observacionales sugieren que la administración de esteroides sistémicos no disminuye la mortalidad en los pacientes con DRESS (45, 46). Basados en algunos reportes de caso, se plantea el uso de ciclosporina como segunda línea de tratamiento (47, 48).

La inmunoglobulina tiene resultados controversiales y contradictorios en la literatura, por lo que no se recomienda. Dada la relación que hay entre la DRESS y la reactivación viral, se ha planteado el uso de antivirales; sin embargo, hasta la fecha no hay indicación de su uso, aunque podría llegar a ser necesario si se demuestra que el virus es la causa o está contribuyendo directamente a las complicaciones graves (19).

En términos generales, el curso suele ser benigno y debe hacerse seguimiento paraclínico por semanas a meses, en intervalos dependientes de la evolución del paciente. La mortalidad global por la DRESS es hasta del 10 % y se asocia principalmente con la afectación orgánica (41). Los casos fatales ocurrirán sobre todo cuando no se sospecha la condición y no se retira el

medicamento responsable a tiempo. Existen reportes que sugieren asociación entre la DRESS y el desarrollo subsecuente de enfermedades autoinmunitarias (como la enfermedad tiroidea) y en algunos pacientes se ha descrito un curso largo de la reacción, hasta de 18 meses, con recaídas frecuentes a pesar de no tener la exposición medicamentosa (19, 49).

SÍNDROME DE STEVENS-JOHNSON/NECRÓLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA

El SSJ y la NET son reacciones mucocutáneas graves, casi siempre desencadenadas por medicamentos, que se caracterizan por necrosis y desprendimiento de la epidermis (50). Ambos términos hacen referencia a la misma entidad y lo que los diferencia es el porcentaje de superficie corporal comprometido, siendo menor del 10 % en el SSJ y mayor del 30 % en la NET; cuando afecta entre el 10 % y el 30 %, se utiliza el término de *superposición* (51-53).

La incidencia es de 1 a 7 por cada 1.000.000 de personas/año. Se presentan más casos de SSJ que de NET, con una relación 3:1 (51). Puede ocurrir en cualquier edad y se presenta dos veces más en mujeres que en hombres (54, 55).

Se cree que el mecanismo por el cual se genera el daño es una reacción inmunitaria específica que desencadena la apoptosis masiva de queratinocitos, mediada por la expresión de FasL, granulinsina y anexina A1 en la interacción con linfocitos T citotóxicos, linfocitos NK y monocitos. Algunos de estos mediadores podrían servir como posibles biomarcadores para la detección temprana de este síndrome (56-62).

Entre los posibles desencadenantes de esta reacción están los medicamentos, la infección por *Mycoplasma pneumoniae*, las vacunas, entre otros. Sin embargo, los medicamentos son la principal causa, especialmente en pacientes con algunos factores de riesgos descritos como infección por VIH, linfoma, radioterapia, infección activa por *Mycoplasma pneumoniae* o virus del herpes simple y factores genéticos (41, 63-65).

Los medicamentos más frecuentemente implicados son el alopurinol, los anticonvulsivantes aromáticos, la lamotrigina, los antiinflamatorios no esteroideos inhibidores de la COX-2, las sulfonamidas antibacte-

rianas y la nevirapina ⁽⁶⁶⁾.

Luego de la administración del medicamento, la enfermedad comienza en un período que puede durar entre una y tres semanas e inicia con síntomas inespecíficos que preceden la afectación cutánea, tales como fiebre, prurito ocular, odinofagia, malestar y artralgias. Entre uno y tres días después, aparecen máculas eritematosas purpúricas irregulares que confluyen, inician en el tronco con extensión centrífuga y en el 90 % de los pacientes se acompañan de afectación de la mucosa oral, ocular o genital. En ocasiones puede afectarse también la mucosa respiratoria y gastrointestinal (**Figura 3**) ⁽⁵²⁾.

Posteriormente, las lesiones se tornan grisáceas y pueden formarse ampollas flácidas, la piel se torna frágil con aspecto de papel de cigarrillo y se desprende fácilmente dejando grandes áreas denudadas. Al inicio del cuadro no es posible ver el desprendimiento de la epidermis, por lo que en estos casos es útil el signo de Nikolsky, que consiste en ejercer presión mecánica tangencial sobre las zonas afectadas y se interpreta como positivo cuando dicha presión genera el desprendimiento epidérmico ⁽⁶⁷⁾.

El diagnóstico es clínico y una vez se sospecha, debe determinarse de forma inmediata la gravedad y el pronóstico para instaurar las medidas de tratamiento adecuadas. A la hora de calcular el porcentaje de piel afectada, deben incluirse las zonas denudadas y las zonas donde puede desprenderse la epidermis (signo de Nikolsky positivo), pero no las áreas puramente eritematosas ⁽⁷⁾. El puntaje SCORTEN (**Tabla 5**) permite determinar entre el primer y el tercer día de hospitalización la mortalidad del paciente a 60 días de acuerdo con las variables clínicas y de laboratorio ^(68, 69), lo que ayuda a definir tempranamente quiénes requieren manejo en unidad de cuidados intensivos (UCI). De esta forma, los pacientes con compromiso de la superficie corporal total mayor del 30 % o un SCORTEN ≥ 2 requieren ingreso en UCI ⁽⁷⁰⁾.

Diagnósticos diferenciales

- Otras RAMC: el eritema multiforme (EM), la erupción fija por medicamentos ampollosa generalizada y las erupciones fototóxicas podrían simular un SSJ/NET; sin embargo, la alta frecuencia y mayor gravedad de la afectación mucosa en el SSJ/NET es clave para diferenciarlos. Por otro lado, la

Tabla 5. Puntaje SCORTEN ^(68, 71)

Variable	Valor	Puntaje	Mortalidad
Edad >40 años	1	0-1	3,2 %
Malignidad	1	2	12,1 %
>10 % superficie corporal comprometida	1	3	35,3 %
FC >120	1	4	58,3 %
BUN >28 mg/dL	1	>5	90 %
Glucosa >252 mg/dL	1		
Bicarbonato <20 mEq/L	1		



Figura 3. Manifestaciones clínicas en el SJS/NET. **A).** Afectación ocular y labios erosionados recubiertos por costra hemática. **B).** Ampollas y vesículas sobre placas eritematosas, erosiones en labios y lengua. **C).** Extensas áreas de piel denudada en abdomen y genitales con erosiones en el glande. **D).** Placas eritematosas con centro opaco y piel desprendida. **E).** Grave afectación ocular. Fotografías cortesía del Servicio de Dermatología de la Universidad de Antioquia.

erupción cutánea en el EM suele ser papular, a diferencia de la presente en el SSJ/NET, que es macular.

- Infecciones: el síndrome de piel escaldada estafilocócica y la fiebre de *Chikungunya* pueden llegar a simular el SSJ/NET, particularmente en la población pediátrica; en este caso, la afectación mucosa sigue siendo el factor más útil para diferenciarlos. Si hay dudas persistentes, la histopatología podría ser de gran ayuda ⁽⁷²⁾.
- Enfermedades ampollas autoinmunitarias: la historia, la recurrencia de las lesiones, el inicio gradual del cuadro y el estudio histopatológico suelen ser suficientes para diferenciarlos.

Tratamiento y pronóstico

En todos los pacientes, el pilar fundamental del tratamiento es la suspensión del agente causal y evitar la introducción de otros potenciales agentes inductores. También debe darse tratamiento de soporte, que consiste en el manejo de las heridas con énfasis en la prevención de infección, la adecuada nutrición e hidratación, el alivio del dolor y la prevención de secuelas. En los casos más graves, las terapias adyuvantes han demostrado disminuir la progresión de la reacción y, por lo tanto, impactar la morbimortalidad.

Para el tratamiento de las heridas se sugiere el manejo conservador, evitando retirar la piel, ya que sirve como apósito natural y no se ha demostrado que haya alguna diferencia al comparar esta conducta con el desbridamiento ⁽⁷³⁾; idealmente esto debería llevarse a cabo en una unidad con personal especializado y siempre procurando la manipulación estéril. Deben utilizarse gasas vaselinadas o apósitos no adherentes, que pueden contener plata, evitando al máximo el uso de adhesivos. Debe evitarse también el uso de antibióticos profilácticos e iniciarlos prontamente cuando hayan signos claros de infección ⁽⁶⁷⁾.

Desde la descripción del síndrome, se han intentado implementar diversos inmunomoduladores, pero la información de buena calidad es escasa. Actualmente la evidencia disponible apunta a que, en un paciente no infectado, la ciclosporina, en una dosis de 3-5 mg/kg iniciada lo antes posible, podría disminuir la mortalidad de estos pacientes ⁽⁷⁴⁾. Con respecto al uso de corticosteroides sistémicos, inmunoglobulina intravenosa o la combinación de ambos, hay poca evidencia que permita recomendarlos y algunos estudios no han encontrado diferencia al compararlos con el cuidado

de soporte ⁽⁷⁵⁾. Otras terapias, como los inhibidores del factor de necrosis tumoral α (FNT- α) o la plasmáferesis, se han reportado como eficaces en pequeñas series de caso, mientras que la talidomida es la única que ha demostrado ser perjudicial y, por lo tanto, se desaconseja su uso.

La mortalidad por ambas entidades es elevada, desde el 10 % para el SSJ hasta el 50 % para la NET. La sepsis, el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la falla multiorgánica son las principales causas de muerte en estos pacientes ⁽⁵⁵⁾. La gravedad al momento del diagnóstico es el principal predictor de mortalidad a 90 días, y en los pacientes de edad avanzada con múltiples comorbilidades, el riesgo de muerte permanece elevado al año ⁽⁷⁶⁾. Esta reacción puede recurrir si el paciente vuelve a exponerse al medicamento o a sus metabolitos por el mecanismo de reactividad cruzada ⁽⁷⁷⁾.

Secuelas

Aproximadamente el 50 % de los pacientes que sobreviven puede presentar secuelas oftalmológicas, orales, cutáneas, genitales, pulmonares o psicológicas, razón por la cual es fundamental anticiparse a estas y realizar un manejo interdisciplinario oportuno ⁽⁷⁸⁾. Aquellas que generan mayor morbilidad son las oftalmológicas, que incluyen desde ojo seco y fotofobia hasta deterioro de la agudeza visual, neovascularización de la córnea, triquiasis, simbléfaron, queratitis o ceguera ⁽⁷⁹⁾. En las mujeres pueden quedar secuelas en el tracto vulvovaginal, como estenosis del introito, dispareunia, retención urinaria y hematocolpos ⁽⁸⁰⁾. Las dermatológicas son las más frecuentes e incluyen pigmentación irregular de la piel, crecimiento anormal de las uñas y alopecia ⁽⁸¹⁾.

CONCLUSIONES

Las RAMC son frecuentes y por esto es común enfrentarse a ellas en el medio hospitalario, específicamente en los servicios de urgencias, por lo que es necesario hacer un enfoque rápido que permita diferenciar aquellas que son graves y que conllevan una alta morbimortalidad. De la identificación inicial y la implementación de medidas de prevención y tratamiento tempranos dependen el curso y el pronóstico de estos pacientes, lo que hace sumamente importante que el personal asistencial conozca este tipo de reacciones, en las que la piel es clave para su identificación.

¿Sabías que...?

Los medicamentos que se han utilizado como potenciales tratamientos para la infección por SARS-CoV-2, como la cloroquina, el lopinavir/ritonavir, el tocilizumab, el remdesivir o la ivermectina pueden generar RAMC, incluidas las más graves (82). Se ha reportado que los pacientes con COVID-19 presentan una tasa de incidencia de reacciones adversas graves 4,75 veces mayor que la de los pacientes sin COVID-19 (83).

Puntos clave

- Las erupciones cutáneas están dentro de las reacciones adversas a medicamentos más comunes.
- Los puntos claves para el abordaje inicial son: reconocer el posible medicamento causal, la cronología entre la exposición y la reacción, y la identificación de las características clínicas que sugieren una forma grave.
- La implementación rápida de conductas terapéuticas impacta en el pronóstico de los pacientes con formas graves

REFERENCIAS

1. Shear N, Knowles S. Cutaneous Reactions to Drugs. En: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell D, Wolff K (editores). Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8.a edición. Estados Unidos: McGraw-Hill; 2012.
2. 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. <https://doi.org/10.1001/jama.279.15.1200>
3. Organización Mundial de la Salud. Formulario Modelo de la OMS 2004: Consejo general a los prescriptores: Efectos adversos e interacciones. Disponible en: <https://bit.ly/3a3XuGH>
4. Trujillo MC, Vásquez LA. Características clínicas y epidemiológicas de las toxicodermias en pacientes hospitalizados del Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia, 2007-2009. Rev Asoc Colomb Dermatol. 2012;20(3):231-6. <https://doi.org/10.29176/2590843X.234>
5. Zhang J, Zixian L, Xu C, Zhao J, Kang X. Current Perspectives on Severe Drug Eruption. Clin Rev Allergy Immunol. 2021;61(3):1-17. <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08859-0>
6. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. Arch Dermatol. 2001;137(6):765-70.
7. Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV (editores). Bologna. Dermatología: Principales diagnósticos y tratamientos. España: Elsevier; 2015.
8. Khan D, Solensky R. Drug allergy. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(2 Suppl 2):S126-137. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.028>
9. Romano A, Pettinato R, Andriolo M, Viola M, Guéant-Rodríguez R-M, Valluzzi RL, et al. Hypersensitivity to aromatic anticonvulsants: in vivo and in vitro cross-reactivity studies. Curr Pharm Des. 2006;12(26):3373-81. <https://doi.org/10.2174/138161206778193962>
10. Maniu C-M, Buss G, Feldmeyer L, Spertini F, Ribi C. [Severe delayed drug hypersensitivity reactions]. Rev Med Suisse. 2013;9(382):803-4, 806-11.
11. Celik G, Pichler WJ, Adkinson NF Jr. Drug

- Allergy. En: Adkinson NF, Middleton E (editores). Middleton's Allergy Principles & Practice. 7.a edición. Filadelfia: Mosby Elsevier; 2009. p.1205-26.
12. Hung SI, Chung WH, Jee SH, Chen WC, Chang YT, Lee WR, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics*. 2006;16(4):297-306. <https://doi.org/10.1097/01.fpc.0000199500.46842.4a>
 13. Dainichi T, Uchi H, Moroi Y, Furue M. Stevens-Johnson syndrome, drug-induced hypersensitivity syndrome and toxic epidermal necrolysis caused by allopurinol in patients with a common HLA allele: what causes the diversity? *Dermatology*. 2007;215(1):86-8. <https://doi.org/10.1159/000102045>
 14. Tozzi V. Pharmacogenetics of antiretrovirals. *Antivir Res*. 2010;85(1):190-200. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.09.001>
 15. Musette P, Janela B. New Insights into Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms Pathophysiology. *Front Med (Lausanne)*. 2017;4:179. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00179>
 16. Tempark T, Satapornpong P, Rerknimitr P, Nakkam N, Saksit N, Wattanakrai P, et al. Dapsone-induced severe cutaneous adverse drug reactions are strongly linked with HLA-B*13: 01 allele in the Thai population. *Pharmacogenet Genomics*. 2017;27(12):429-37. <https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000306>
 17. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperavičiūtė D, Carrington M, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med*. 2011;364(12):1134-43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1013297>
 18. Uetrecht JP. Is it possible to more accurately predict which drug candidates will cause idiosyncratic drug reactions? *Curr Drug Metab*. 2000;1(2):133-41. <https://doi.org/10.2174/1389200003339081>
 19. Seishima M, Yamanaka S, Fujisawa T, Tohyama M, Hashimoto K. Reactivation of human herpesvirus (HHV) family members other than HHV-6 in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol*. 2006;155(2):344-9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07332.x>
 20. Ben m'rad M, Leclerc-Mercier S, Blanche P, Franck N, Rozenberg F, Fulla Y, et al. Drug-induced hypersensitivity syndrome: clinical and biologic disease patterns in 24 patients. *Medicine (Baltimore)*. 2009;88(3):131-40. <https://doi.org/10.1097/MD.0b013e3181a4d1a1>
 21. Chiou C-C, Yang L-C, Hung S-I, Chang Y-C, Kuo T-T, Ho H-C, et al. Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2008;22(9):1044-9. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02585.x>
 22. Ding WY, Lee CK, Choon SE. Cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol*. 2010;49(7):834-42. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2010.04481.x>
 23. Häusermann P, Harr T, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? *Contact Dermatitis*. 2004;51(5-6):297-310. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2004.00445.x>
 24. Swanson L, Colven RM. Approach to the Patient with a Suspected Cutaneous Adverse Drug Reaction. *Med Clin North Am*. 2015;99(6):1337-48. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2015.06.003>
 25. Inamadara AC, Palit A. Acute skin failure: concept, causes, consequences and care. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2005;71(6):379-85. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.18007>
 26. Merritt HH, Putnam TJ. Sodium diphenyl hydantoinate in the treatment of convulsive disorders. *J Am Med Assoc*. 1938;111(12):1068-73.
 27. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg*. 1996;15(4):250-7. [https://doi.org/10.1016/s1085-5629\(96\)80038-1](https://doi.org/10.1016/s1085-5629(96)80038-1)
 28. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):693.e1-14; quiz 706-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.01.033>
 29. Muller P, Dubreil P, Mahé A, Lamaury I, Salzer B, Deloumeaux J, et al. Drug Hypersensitivity Syndrome in a West-Indian population. *Eur J Dermatol*. 2003;13(5):478-81.
 30. Shiohara T, Kano Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): incidence, pathogenesis and management. *Expert Opin Drug Saf*. 2017;16(2):139-47. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1270940>
 31. Tennis P, Stern RS. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology*. 1997;49(2):542-6. <https://doi.org/10.1212/wnl.49.2.542>

32. Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, Dooley JM, Duchowny MS, Pellock JM, et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia*. 1999;40(7):985-91. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00807.x>
33. Kim GY, Anderson KR, Davis DMR, Hand J, Tollefson M. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in the pediatric population: A systematic review of the literature. *J Am Acad Dermatol*. 2020;83(5):1323-30. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.03.081>
34. Mattoussi N, Mansour AB, Essadam L, Guedri R, Fitouri Z, Becher S. Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome in Children: A Case Report. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2017;27(2):144-6. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0140>
35. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med*. 2011;124(7):588-97. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.01.017>
36. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol*. 2013;169(5):1071-80. <https://doi.org/10.1111/bjd.12501>
37. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol*. 2007;156(3):609-11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07704.x>
38. 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):1830-7. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000001655>
39. Walsh S, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol*. 2011;36(1):6-11. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2230.2010.03967.x>
40. Tetart F, Picard D, Janela B, Joly P, Musette P. Prolonged evolution of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: clinical, virologic, and biological features. *JAMA Dermatol*. 2014;150(2):206-7. <https://doi.org/10.1001/jama-dermatol.2013.6698>
41. Kano Y, Shiohara T. The variable clinical picture of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in relation to the eliciting drug. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29(3):481-501. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2009.04.007>
42. Valeyrie-Allanore L, Sassolas B, Roujeau J-C. Drug-induced skin, nail and hair disorders. *Drug Saf*. 2007;30(11):1011-30. <https://doi.org/10.2165/00002018-200730110-00003>
43. Bachot N, Roujeau J-C. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol*. 2003;4(8):561-72. <https://doi.org/10.2165/00128071-200304080-00006>
44. Schnyder B, Pichler WJ. Mechanisms of Drug-Induced Allergy. *Mayo Clin Proc*. 2009;84(3):268-72. [https://doi.org/10.1016/S0025-6196\(11\)61145-2](https://doi.org/10.1016/S0025-6196(11)61145-2)
45. Uhara H, Saiki M, Kawachi S, Ashida A, Oguchi S, Okuyama R. Clinical course of drug-induced hypersensitivity syndrome treated without systemic corticosteroids. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27(6):722-6. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2012.04547.x>
46. Funck-Brentano E, Duong T-A, Bouvresse S, Bagot M, Wolkenstein P, Roujeau J-C, et al. Therapeutic management of DRESS: a retrospective study of 38 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2015;72(2):246-52. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.10.032>
47. Zuliani E, Zwahlen H, Gilliet F, Marone C. Vancomycin-induced hypersensitivity reaction with acute renal failure: resolution following cyclosporine treatment. *Clin Nephrol*. 2005;64(2):155-8. <https://doi.org/10.5414/cnp64155>
48. Kirchhof MG, Wong A, Dutz JP. Cyclosporine Treatment of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome. *JAMA Dermatol*. 2016;152(11):1254-7. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2016.2220>
49. Ushigome Y, Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T. Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):721-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2012.10.017>
50. Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia: report of two cases in children. *Am J Dis Child*. 1922;24(6):526-33. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1922.04120120077005>
51. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol*. 1956;68(11):355-61. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1956.tb12766.x>

52. Stern RS, Divito SJ. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Associations, Outcomes, and Pathobiology-Thirty Years of Progress but Still Much to Be Done. *J Invest Dermatol.* 2017;137(5):1004-8. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.01.003>
53. Paquet P, Piérard GE. New Insights in Toxic Epidermal Necrolysis (Lyeirs Syndrome): clinical considerations, pathobiology and targeted treatments revisited. *Drug Saf.* 2010;33(3):189-212. <https://doi.org/10.2165/11532540-000000000-00000>
54. Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, Schröder W, Stocker U, Mueller J, et al. Epidemiology of erythema exsudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992): structure and results of a population-based registry. *J Clin Epidemiol.* 1996;49(7):769-73. [https://doi.org/10.1016/0895-4356\(96\)00035-2](https://doi.org/10.1016/0895-4356(96)00035-2)
55. Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Bouwes Bavinck JN, Halevy S, et al. Comprehensive survival analysis of a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2013;133(5):1197-204. <https://doi.org/10.1038/jid.2012.510>
56. Correia O, Delgado L, Ramos JP, Resende C, Torrinha JA. Cutaneous T-cell recruitment in toxic epidermal necrolysis. Further evidence of CD8+ lymphocyte involvement. *Arch Dermatol.* 1993;129(4):466-8.
57. Nassif A, Bensussan A, Boumsell L, Deniaud A, Moslehi H, Wolkenstein P, et al. Toxic epidermal necrolysis: effector cells are drug-specific cytotoxic T cells. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;114(5):1209-15. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2004.07.047>
58. Wei C-Y, Chung W-H, Huang H-W, Chen Y-T, Hung S-I. Direct interaction between HLA-B and carbamazepine activates T cells in patients with Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(6):1562-1569.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.12.990>
59. Roujeau J-C, Bricard G, Nicolas J-F. Drug-induced epidermal necrolysis: Important new piece to end the puzzle. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(6):1277-8. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.10.015>
60. Ko T-M, Chung W-H, Wei C-Y, Shih H-Y, Chen J-K, Lin C-H, et al. Shared and restricted T-cell receptor use is crucial for carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(6):1266-76.e11. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.08.013>
61. Yoshioka M, Sawada Y, Nakamura M. Diagnostic Tools and Biomarkers for Severe Drug Eruptions. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7527. <https://doi.org/10.3390/ijms22147527>
62. Chung W-H, Hung S-I, Yang J-Y, Su S-C, Huang S-P, Wei C-Y, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med.* 2008;14(12):1343-50. <https://doi.org/10.1038/nm.1884>
63. Mittmann N, Knowles SR, Koo M, Shear NH, Rachlis A, Rourke SB. Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson Syndrome in an HIV cohort: an observational, retrospective case series study. *Am J Clin Dermatol.* 2012;13(1):49-54. <https://doi.org/10.2165/11593240-000000000-00000>
64. Gillis NK, Hicks JK, Bell GC, Daly AJ, Kanetsky PA, McLeod HL. Incidence and Triggers of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in a Large Cancer Patient Cohort. *J Invest Dermatol.* 2017;137(9):2021-3. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2017.05.010>
65. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2010;88(1):60-8. <https://doi.org/10.1038/clpt.2009.252>
66. Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck J, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol.* 2008;128(1):35-44. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5701033>
67. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2010;5(1):39. <https://doi.org/10.1186/1750-1172-5-39>
68. 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. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1747.2000.00061.x>
69. Guégan S, Bastuji-Garin S, Poszepczynska-Guigné E, Roujeau J-C, Revuz J. Performance of the SCORTEN during the first five days of hospitalization to predict the prognosis of epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2006;126(2):272-6. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700068>

70. Cartotto R, Mayich M, Nickerson D, Gomez M. SCORTEN accurately predicts mortality among toxic epidermal necrolysis patients treated in a burn center. *J Burn Care Res.* 2014;29(1):141-6. <https://doi.org/10.1097/BCR.obo13e31815f3865>
71. Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P, Kerdel FA. Use of SCORTEN to accurately predict mortality in patients with toxic epidermal necrolysis in the United States. *Arch Dermatol.* 2004;140(7):890-2. <https://doi.org/10.1001/archderm.140.7.890>
72. Garg T, Sanke S, Ahmed R, Chander R, Basu S. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis-like cutaneous presentation of chikungunya fever: A case series. *Pediatr Dermatol.* 2018;35(3):392-6. <https://doi.org/10.1111/pde.13450>
73. Dorafshar AH, Dickie SR, Cohn AB, Aycock JK, O'Connor A, Tung A, et al. Antishear therapy for toxic epidermal necrolysis: an alternative treatment approach. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122(1):154-60. <https://doi.org/10.1097/PRS.obo13e3181773d5d>
74. Ng QX, De Deyn MLZQ, Venkatanarayanan N, Ho CYX, Yeo W-S. A meta-analysis of cyclosporine treatment for Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *J Inflamm Res.* 2018;11:135-42. <https://doi.org/10.2147/JIR.S160964>
75. Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M, Motschall 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. <https://doi.org/10.1001/jama-dermatol.2016.5668>
76. Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2011;7(6):803-13; quiz 814-5. <https://doi.org/10.1586/eci.11.66>
77. Finkelstein Y, Soon GS, Acuna P, George M, Pope E, Ito S, et al. Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics.* 2011;128(4):723-8. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-3322>
78. Schwartz R, McDonough PH, Lee BW. Toxic epidermal necrolysis: Part II. Prognosis, sequelae, diagnosis, differential diagnosis, prevention, and treatment. *J Am Acad Dermatol.* 2013;69(2):187.e1-16; quiz 203-4. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.05.002>
79. Yip LW, Thong BY, Lim J, Tan a W, Wong HB, Handa S, et al. Ocular manifestations and complications of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: an Asian series. *Allergy.* 2007;62(5):527-31. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01295.x>
80. Meneux E, Wolkenstein P, Haddad B, Roujeau JC, Revuz J, Paniel BJ. Vulvovaginal involvement in toxic epidermal necrolysis: a retrospective study of 40 cases. *Obstet Gynecol.* 1998;91(2):283-7. [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(97\)00596-6](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(97)00596-6)
81. Sheridan RL, Schulz JT, Ryan CM, Schnitzer JJ, Lawlor D, Driscoll DN, et al. Long-Term Consequences of Toxic Epidermal Necrolysis in Children. *Pediatrics.* 2002;109(1):74-8. <https://doi.org/10.1542/peds.109.1.74>
82. Atzori L, Perla S, Atzori MG, Ferreli C, Rongioletti F. Cutaneous drug eruptions associated with COVID-19 therapy. *JAAD Int.* 2020;1(1):73-6. <https://doi.org/10.1016/j.jdin.2020.05.004>
83. Ramirez E, Urroz M, Rodríguez A, González-Muñoz M, Martín-Vega A, Villánet Y, et al. Incidence of Suspected Serious Adverse Drug Reactions in Corona Virus Disease-19 Patients Detected by a Pharmacovigilance Program by Laboratory Signals in a Tertiary Hospital in Spain: Cautionary Data. *Front Pharmacol.* 2020 ;11:602841. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.602841>