

Reacciones de hipersensibilidad tardía a medicamentos: Reporte de Grupo del Comité de Alergia a Medicamentos del Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia (CMICA)

Delayed hypersensitivity reactions to drugs: Group Report of the Drug Allergy Committee of the Mexican College of Clinical Immunology and Allergy (CMICA).

Rosalaura Virginia Villarreal-González,¹ Margarita Ortega-Cisneros,² Diana Estefanía Cadenas-García,¹ Alejandra Canel-Paredes,³ Alira Fraga-Olvera,⁴ Angélica Delgado-Bañuelos,⁵ Germán Agustín Rico-Solís,⁶ Itzel Vianey Ochoa-García,² Jaime Omar Jiménez-Sandoval,⁷ Jennifer Ramírez-Heredia,⁸ José Valentín Flores-González,⁹ Rosa María Cortés-Grimaldo,¹⁰ Yahvéh Zecua-Nájera¹¹

¹ Universidad Autónoma de Nuevo León, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Servicio de Oncología, Centro Universitario Contra el Cáncer. Facultad de Medicina, Monterrey, Nuevo León, México.

² Departamento de Inmunología Clínica y Alergia, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional de Occidente, IMSS, Jalisco, México.

³ Instituto Tecnológico de Estudios Superiores de Monterrey ITESM, Hospital Zambrano Hellion, Monterrey, Nuevo León, México.

⁴ Hospital Amerimed Playa del Carmen, Quintana Roo, México.

⁵ Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General Regional 58, Servicio de Alergia e Inmunología Clínica. León, Guanajuato, México.

⁶ Hospitales Puerta de Hierro Colima, Colima, México

⁷ Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI; Hospital Regional Río Blanco, SES-VER, Departamento de Alergia e Inmunología Clínica, Río Blanco, Veracruz, México.

⁸ Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI; Hospital MAC, Irapuato, Guanajuato, México.

⁹ Hospital Regional ISSSTE Puebla. Servicio de Inmunología Clínica y Alergia. Puebla, Puebla, México.

¹⁰ Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional de Occidente. Departamento de Alergia e Inmunología Clínica. Guadalajara, Jalisco, México.

¹¹ Centro Médico Nacional La Raza; Centro Médico San Carlos, Tlaxcala, Tlaxcala, México.

Resumen

Antecedentes: La reacción adversa a medicamentos es estímulo imprevisto, derivado de la farmacocinética del tratamiento (tipo A) o por respuesta inmunológica (tipo B), que resulta en manifestaciones indeseables para el paciente luego de la administración de algún fármaco. Las reacciones tipo B están menos definidas y se consideran una reacción de hipersensibilidad al medicamento, categorizadas como inmediatas (se manifiestan entre 1-6 horas después de la exposición) y tardías o no inmediatas (posteriores a 6 horas de la exposición).

Objetivo: Revisión de la bibliografía que describe los mecanismos inmunológicos de las reacciones de hipersensibilidad tardía.

Métodos: La búsqueda de la información se llevó a cabo en las principales bases de datos, en relación con las reacciones de hipersensibilidad tardía a medicamentos. la búsqueda se limitó a artículos publicados entre 2013 y 2023, en idioma inglés y español.

Resultados: Se describen las reacciones de hipersensibilidad tardías a medicamentos, clasificación, manifestaciones clínicas, diagnóstico, algoritmos de tratamiento y pronóstico.

Conclusión: Las reacciones adversas a medicamentos representan un desafío para el médico especialista, con una fisiopatología compleja. Se requiere establecer el diagnóstico oportuno y tratamiento enfocado en el fenotipo del fármaco y su expresión inmunológica, para de esta forma brindar el abordaje multidisciplinario correspondiente.

Palabras clave: Alergia a medicamentos; Hipersensibilidad a medicamentos; Reacción adversa a medicamentos; Reacción tardía a medicamentos.

Abstract

Background: Adverse drug reactions are defined as unexpected reactions, either derived from the pharmacokinetics of the treatment (Type A) or as a host immune response (Type B), resulting in harmful or undesirable manifestations in the patient following the administration of pharmacological therapy. Type B reactions are less defined and are considered a result of hypersensitivity to pharmacological treatment, categorized as immediate (within 1 to 6 hours after exposure) and delayed or non-immediate (occurring 6 hours after exposure).

Objective: A review to describe the immunological mechanisms of delayed hypersensitivity reactions to drugs.

Methods: A search of major medical databases on delayed hypersensitivity reactions to drugs was conducted. The review was limited to articles published in the period between 2013 and 2023, taking into consideration articles written in English and Spanish.

Results: The terms defining delayed hypersensitivity reactions to drugs, their classification, clinical manifestations, diagnosis, treatment algorithms, and prognosis.

Conclusion: Adverse drug reactions represent a challenge for the specialist physician, with a complex pathophysiology. A prompt diagnosis and treatment focused on the drug phenotype and its immunological expression are required to provide a multidisciplinary approach.

Keywords: Drug allergy; Hypersensitivity reactions to drugs; Adverse reactions to drugs; Delayed drug reactions.

Correspondencia

Rosalaura Virginia Villarreal González
rosalauravillarreal@gmail.com

Recibido: 17-10-2023

Aprobado: 12-11-2023

Publicado: 30-09-2024

DOI: <https://doi.org/10.29262/ram.v71i3.1299>

ORCID

Rosalaura Virginia Villarreal González
0000-0002-6023-6934

Margarita Ortega Cisneros

0000-0002-4285-6769

Diana Estefanía Cadenas García

0009-0003-2896-9577

Alejandra Canel Paredes

0000-0001-9350-3309

Alira Fraga Olvera

0000-0003-0192-0805

Angélica Delgado Bañuelos

0000-0003-1096-6549

Germán Agustín Rico Solís

0000-0002-8003-4694

Itzel Vianey Ochoa García

0000-00002-5977-3230

Jaime Omar Jiménez Sandoval

0000-0002-3410-5228

Jennifer Ramírez Heredia

0000-0002-0661-9432

José Valentín Flores González

0000-0002-9175-9412

Rosa María Cortés Grimaldo

0000-0001-7239-2603

Yahvéh Zecua Nájera

0000-0003-3881-2162

ANTECEDENTES

Las reacciones adversas a medicamentos se definen como cualquier reacción perjudicial, indeseada o no prevista, provocada por algún fármaco. Los efectos pueden ocurrir con las dosis administradas para la profilaxis, el diagnóstico o tratamiento de alguna enfermedad.¹

Las respuestas se dividen en 1) tipo A, relacionadas con la acción del medicamento, influenciadas por la dosis, farmacocinética, condiciones médicas y posibles interacciones; y 2) tipo B, que se encuentran menos definidas e implican respuestas del sistema inmunológico, y la mayor parte se consideran con hipersensibilidad a medicamentos, representando aproximadamente el 15% de todas las reacciones adversas a medicamentos.²

En términos médicos, las respuestas de hipersensibilidad se clasifican en inmediatas (manifestándose de 1 a 6 horas luego de la exposición) y tardías o no inmediatas (que se originan 6 horas después de la exposición).³ Las reacciones alérgicas clásicas se separan en cuatro tipos, siguiendo el esquema de Coombs y Gell. Las reacciones de tipo I, II y III están mediadas por anticuerpos, mientras que las reacciones de tipo IV por células.⁴

Las reacciones de tipo I se caracterizan por un inicio agudo e implican la activación de mastocitos y basófilos, y están mediadas por anticuerpos IgE. Las

reacciones de tipo II inician días después de la exposición e implican destrucción celular mediada por anticuerpos IgG o IgM. Las reacciones tipo III tienen un inicio retardado y resultan de la formación de anticuerpos-complejos que se depositan en los tejidos y provocan la activación del complemento, con subsiguiente daño tisular.³ **Figura 1**

Las reacciones tipo IV son retardadas y están mediadas por células T activadas, ocurren entre 48 a 72 horas de la exposición. Las manifestaciones clínicas pueden variar desde una erupción cutánea leve (**Figura 2**) hasta enfermedades graves (**Figura 3**): síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica (SJS/NET). Las reacciones adversas mediadas por células T están fuertemente relacionadas con la portación de alelos de riesgo de antígenos leucocitarios humanos (HLA) particulares.^{3,5}

El objetivo de este estudio fue describir las reacciones de hipersensibilidad tardía provocada por fármacos, su epidemiología, manifestaciones clínicas, diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

MÉTODOS

La búsqueda de la información se llevó a cabo en las principales bases de datos, en relación con las reacciones de hipersensibilidad tardía a medicamentos. La búsqueda se limitó a artículos publicados entre 2013 y 2023, en idioma inglés y español.





Figura 1. Reacciones de hipersensibilidad tipo III (vasculitis). **A)** Lesiones de vasculitis cutánea con aparición de eritema extenso, livedo racemosa y múltiples petequias en extremidad inferior. **B)** Lesiones de vasculitis cutánea caracterizada por múltiples pápulas purpúricas en extremidad inferior.

Dermatitis de contacto y dermatitis de contacto sistémica

La dermatitis alérgica de contacto es una enfermedad inflamatoria de la piel, que resultan del contacto de un antígeno ofensivo con ésta. La dermatitis de contacto sistémica se caracteriza por erupción cutánea luego de la exposición sistémica (transcutánea, transmucosa, oral, parenteral, intraarticular, intravesical, inhalatoria e implantes) a alérgenos, después de la sensibilización cutáneamucosa previa.⁶

Fisiopatología

Son reacciones de hipersensibilidad retardada tipo IV, mediada por células T, que ocurren aproximadamente después de 48 horas de la exposición al alérgeno.⁷

Epidemiología

Entre el 15-20% de la población mundial tiene dermatitis de contacto, mínimo a un alérgeno; sin embargo,

los datos epidemiológicos son difíciles de estimar, porque ambos tipos de dermatitis comprenden diversas manifestaciones clínicas. Es más común en mujeres y en personas de la tercera edad.⁷

Cuadro clínico

La dermatitis alérgica de contacto se manifiesta con pápulas pruriginosas, eritematosas, edematosas, y vesículas en el sitio de contacto o en sitios distantes por autoinoculación; como exacerbación de la dermatitis o retraso en la cicatrización de las heridas.⁸

La dermatitis alérgica de contacto ocupacional suele ocurrir en trabajadores sanitarios, debido a la manipulación de medicamentos, lavado frecuente de manos y uso prolongado de guantes.⁹ La dermatitis transmitida por el aire puede afectar áreas expuestas (cara, cuello, manos, muñecas, axilas) o no expuestas (por partículas atrapadas en la ropa).¹⁰

Las manifestaciones en pacientes con dermatitis alérgica de contacto sistémica incluyen eczema, o su reacti-



Figura 2. Reacciones de hipersensibilidad tipo IV (lesiones leves). **A)** Dermatitis de contacto sistémica en los párpados de forma bilateral, y las mejillas. **B)** Eritema fijo pigmentado, con mancha solitaria, bien delimitada, eritematosa a violácea, redonda u ovalada, con centro oscuro. **C)** Exantema fijo ampoloso, manifestado con ampolla-vesícula, dejando una úlcera superficial. **D)** Exantema conformado por máculas y pápulas eritematosas, polimorfas y confluentes en el tronco y las extremidades. **E)** Lesiones de reacción liquenoide, caracterizada por placas planas, poligonales, que varían en tamaño, pruriginosas; en el tronco y las extremidades. **F)** Lesión de SDRIFE (exantema intertriginoso y flexural simétrico relacionado con fármacos), distinguida por eritema simétrico que afecta los pliegues, en la extremidad superior.



Figura 3. Reacciones de hipersensibilidad tipo IV (lesiones graves). **A)** Lesión de AGEP (Pustulosis exantemática aguda generalizada), caracterizada por pústulas pequeñas, estériles y no foliculares en una base eritematosa, distribuidas en el tronco y las extremidades. **B)** Lesión por síndrome DRESS (Síndrome de Hipersensibilidad a Medicamentos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos), manifestado por exantema maculopapular característico, principalmente en el tronco y las extremidades. **C)** Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), con lesiones eritematosas o en diana atípicas en el tronco y la extremidad superior que progresan y confluyen con centro obscuro, además de signo de Nikolsky positivo y denudación cutánea. **D)** Lesión de NET (Necrólisis Epidérmica Tóxica) con afectación de las mucosas y la piel, en el tronco, con ampollas flácidas y signo de Nikolsky positivo, con denudación cutánea.

Cuadro 1. Reacciones adversas a medicamentos, características y agentes farmacológicos desencadenantes.

Reacción adversa a medicamentos	Mecanismo	Célula efectora	Fármacos implicados
Dermatitis por contacto	Hipersensibilidad tipo IV	Células T	<ul style="list-style-type: none"> Corticoesteroides: budesonida, hidrocortisona y clobetasol.⁷ Antibióticos tópicos: neomicina, gentamicina, tobramicina, estreptomina, B-lactámicos, bacitracina, polimixina B, macrólidos, clindamicina, metronidazol y mupirocina.⁸ Anestésicos locales: Los ésteres causan más DAC que las amidas porque se descomponen en ácido para-aminobenzoico (PABA), por lo tanto, si un paciente es alérgico a los ésteres, se recomienda usar amidas y viceversa.⁷ Medicamentos oftálmicos: antiglaucoma, antiinflamatorios, antibióticos, antivirales, antialérgicos, anestésicos, midriáticos y conservantes. Vehículos: alcoholes de lana, formaldehído, propilenglicol; conservantes (timerosal, parabenos, ácido benzoico); antioxidantes (etilendiamina, sulfitos) y fragancias en medicamentos tópicos (aceites esenciales).³³
Erupción fija pigmentada por fármacos	Hipersensibilidad de tipo IV	Células T	<ul style="list-style-type: none"> Paracetamol AINES: piroxicam, naproxeno e ibuprofeno.¹⁹ Antibióticos: amoxicilina, levofloxacina, doxiciclina, y trimetoprima/sulfametoxazol. Antiepilépticos: fenitoína, carbamazepina y fenobarbital.^{16,84} Vacuna contra la influenza.^{21,23,85}
Eritema multiforme	Hipersensibilidad de tipo IV	Células T	<ul style="list-style-type: none"> Antibióticos: sulfonamidas, penicilinas, cefalosporinas, quinolonas, tetraciclina.^{25,26,29} AINES: oxicam. Antigotosos: alopurinol. Antifúngicos: terbinafina, imidazoles. Clorizanona. Otros grupos: Corticosteroides sistémicos, anticonvulsivos. Vacunas (SRP; viruela; hepatitis B; meningocócica; neumocócica; varicela; influenza; y Haemophilus influenzae.²⁹
Exantema maculopapular	Hipersensibilidad de tipo IV	Células T	<ul style="list-style-type: none"> Antibióticos: betalactámicos, sulfamidas, quinolonas, nitroimidazol. Antiepilépticos: carbamazepina, fenitoína. Corticoesteroides: betametasona tópica. AINES: aspirina, ibuprofeno y diclofenaco. Otros grupos: antituberculosos, diuréticos.
Exantema intertriginoso y flexural simétrico relacionado con fármacos	Hipersensibilidad de tipo IV	Células T	<ul style="list-style-type: none"> Antibióticos: ceftriaxona, penicilina, sulfonamidas. Alfa-agonistas: pseudoefedrina. Analgésico: nefopam, codeína, ácido mefenámico. Anticuerpos monoclonales: infliximab, golimumab. Agentes quimioterapéuticos: 5-fluorouracilo. Otros grupos: antihipertensivos, antifúngicos.⁸⁶
Reacción liquenoide a fármacos	Hipersensibilidad de tipo IVc	Células T	<ul style="list-style-type: none"> Agentes quimioterapéuticos: hidroxiurea, 5-fluorouracilo, imatini. Anticonvulsivantes: carbamazepina, fenitoína. Antihipertensivos: enalapril, captopril, labetalol, propranolol, nifedipino, metildopa, diazóxido, doxazosina, prazosina. AINES: Ácido acetilsalicílico, diflunisal, fenclofenaco, flurbiprofeno, benoxaprofeno, ibuprofeno, indometacina, naproxeno, sulindaco. Antimaláricos: cloroquina, hidroxicloroquina, quinina, quinidina. Antimicrobianos: ketoconazol, etambutol, griseofulvina, isoniacida, pirimetamina, estreptomina, sulfametoxazol, tetraciclinas, penicilamina, tetraciclina. Anti-TNF: infliximab, etanercept, adalimumab, lenercept. Diuréticos: Clorotiazida, hidroclorotiazida, furosemida, espironolactona. Hipoglucemiantes: clorpropamida, glibenclamida, tolazamida, tolbutamida. Metales: Sales de oro, arsénico, mercurio, bismuto, paladio. Otros: alopurinol, yoduros, interferón-a, omeprazol, amifenazol, anakinra, cinarizina, cianamida, dapsona, gemfibrozilo, hidroxiurea, yoduros, isotetrinoina, levamisol, litio, me apto propioglucina, mesalamina, nivolumab, orlistat, prembrolizumab, procainamida, propiltiouracilo, piritoxina, simvastatina, rituximab, sildenafil, sulfazalazina, trihexifenidilo, fenotiazinas, misoprostol. Vacunas: herpes zoster, influenza, COVID.⁸⁷
Pustulosis exantemática aguda generalizada	Hipersensibilidad de tipo IVd	Células T	<ul style="list-style-type: none"> Antibióticos: ampicilina, amoxicilina, quinolonas, macrólidos, pristinamicina, sulfonamidas. Antimaláricos: hidroxicloroquina. Antifúngicos: terbinafina, ketoconazol, fluconazol. AINES (oxicam). Corticoesteroides. Otros: diltiazem, clorhidrato de terazosina, omeprazol, senósidos.⁸⁸
Síndrome DRESS	Hipersensibilidad de tipo IVd	Células T	<ul style="list-style-type: none"> Antiepilépticos (35%). Alopurinol (18%). Antibióticos (12%).⁵⁴
Síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica	Hipersensibilidad de tipo IVc	Células T	<ul style="list-style-type: none"> Antibióticos: sulfonamidas, penicilinas, quinolonas. Anticonvulsivantes: fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital. AINES: oxicams, diclofenaco, fenilbutazona. Antirretrovirales: nevirapina, abacavir. Antituberculosos: isoniazida, etambutol.⁶⁵ Uricosúricos: alopurinol.

Enfermedad del suero / Reacción de Arthus	Hipersensibilidad tipo III	Depósito de complejos inmunes	<ul style="list-style-type: none"> • Suero antitetánico • Antiofidílicos • Vacunas: antirábica, antineumococo, Haemophilus influenzae y COVID. • Anticuerpos monoclonales: dupilumab, omalizumab, ixekizumab. • Antibióticos: β-lactámicos, ciprofloxacino, minociclina. • Otros grupos: barbitúricos, AINES. • Otros medicamentos: estreptoquinasa, gammaglobulina intravenosa.^{70,71}
Vasculitis inducida por medicamentos	Hipersensibilidad tipo III	Depósito de complejos inmunes	<p>Vasculitis de pequeños vasos</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Vasculitis leucocitoclastica cutánea: <ul style="list-style-type: none"> • Antihipertensivos: telmisartán. • Antidiabéticos: metformina, glibenclamida. • Antituberculosos: isoniazida y rifampicina. • Agentes anti-TNF-α: infliximab y adalimumab. • Otros grupos: AINES, antiepilépticos, inmunosupresores, antibióticos. • Otros medicamentos: alopurinol, tenofovir, clopidogrel, clomifeno y ceritinib.^{72,89} <ul style="list-style-type: none"> ◦ Vasculitis por IgA (VIgA) • TNF-α: infliximab, adalimumab, etanercept, y palbociclib.^{72,89} <ul style="list-style-type: none"> ◦ Vasculitis asociada a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) inducida por medicamentos (VAA): • Antitiroideos: propiltiouracilo, metimazol, carbimazol. • Otros: Anti-TNF, cocaína, levamisol, hidralazina.^{72,89} <p>Vasculitis de medianos vasos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibióticos: minociclina • Anticoagulantes: acenocumarol • Otros: ergotamina, nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab. <p>Vasculitis de grandes vasos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anticuerpos monoclonales: ipilimumab, pembrolizumab, nivolumab y bevacizumab.^{72,77,90} • Otros medicamentos: lenograstim.
Citopenias autoinmunes	Hipersensibilidad tipo II	Anticuerpos IgG o IgM	<p>Anemia hemolítica inmune por fármacos (DIIHA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibióticos: cefalosporinas, penicilinas, cotrimoxazol, ciprofloxacino, rifampicina. • Quimioterapéuticos: oxaliplatino, carboplatino, nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab y atezolizumab. • AINES: diclofenaco. • Otros medicamentos: fludarabina, lorazepam, quinidina y cimetidina. <p>Trombocitopenia inmune inducida por fármacos (DIPT):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibióticos: vancomicina, sulfonamidas, rifampicina, linezolid y penicilinas. • Anticonvulsivos: carbamazepina, fenitoína, ácido valproico. • Cardíacos: abciximab, torifibán, eprifibatide y procainamida. • Vacunas: COVID-19. • Otros medicamentos: quinina, heparina, sales de oro y L-dopa. <p>Agranulocitosis inducida por fármacos (DIA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Antibióticos: betalactámicos y cotrimoxazol. • AINES: metamizol, diclofenaco. • Psicotrópicos: clozapina. • Inhibidores de la peroxidasa tiroidea: propiltiouracilo, tiamazol, carbimazol, levamisol. • Biológicos: adalimumab, infliximab, etanercept, rituximab, alemtuzumab, tocilizumab, anakinra, canakinumab, belimumab.

Adaptado de^{7,8,16,19,21,23,25,26,29,54,65,70-73,83-90}. Consulte la lista de referencias para obtener detalles completos de las fuentes.

vación en las pruebas de parche: erupción maculopapular, ronchas, eritema multiforme, dermatitis fotoalérgica y ocasionalmente síntomas sistémicos.¹¹ La manifestación habitual es eritema en los glúteos, muslos y pliegues axilares, y se denomina “síndrome del babuino”.¹²

El **Cuadro 1** muestra los fármacos más frecuentes relacionados con la dermatitis de contacto.

Diagnóstico Para establecer el diagnóstico dermatitis de contacto se realizan pruebas de parche, administrando el ingrediente activo y excipientes sospechosos.

Tratamiento y pronóstico

El padecimiento suele desaparecer días después de suspender los alérgenos, mediante la administración

de corticosteroides tópicos para la inflamación cutánea leve y el prurito, y corticosteroides sistémicos para casos más graves.⁶ Después de identificar los alérgenos y sus reactividades cruzadas, debe instruirse a la lectura de etiquetas de medicamentos tópicos.⁸

Eritema fijo pigmentado y eritema fijo pigmentado buloso (ampolloso)

La erupción fija pigmentada provocada por fármacos es la recurrencia de una erupción en el mismo sitio cada vez que se ingiere algún medicamento. Luego de cada exposición las lesiones pueden aumentar de tamaño y cantidad de sitios afectados.^{13,14} El tiempo entre la exposición y la aparición del eritema varía de unas cuantas horas hasta dos semanas, con un promedio de 48 h.¹⁴⁻¹⁷

Fisiopatología

Son reacciones de hipersensibilidad tipo IV, mediadas por células T CD8+, que aparecen en las primeras 24 horas de la ingesta del medicamento y posterior a la curación del brote pueden permanecer inactivas durante años en el sitio de lesión.¹⁸

Epidemiología

El eritema fijo pigmentado afecta en igual proporción a hombres y mujeres, y la incidencia varía de un continente; sin embargo, el promedio de incidencia se estima en 11 y 30%.¹⁵ Otros estudios muestran distribución de las lesiones según el género, por ejemplo en el 89% de las mujeres afecta las extremidades y en el 90% de los hombres los genitales.^{15,19}

Cuadro clínico

En pacientes con eritema fijo pigmentado no ampolloso la manifestación típica es una mancha solitaria, bien delimitada, eritematosa a violácea, redonda u ovalada, con un centro oscuro. Después de desaparecer la inflamación aguda, puede haber hiperpigmentación posinflamatoria, que perdura semanas a meses.

En sujetos con eritema fijo pigmentado ampolloso las lesiones pueden expresarse con ampollas, vesículas y/o bulas, que se rompen con facilidad, dejando erosiones o úlceras superficiales.^{14,17} En algunos casos

puede haber erupción extensa de las ampollas, además de los parches característicos del eritema fijo pigmentado, alteración conocida como erupción ampolloso fija generalizada.¹⁴

Algunos autores consideran afectación mínima del 10% del área de la superficie corporal y tres de seis sitios anatómicos diferentes (específicamente la cabeza y el cuello, tronco anterior, espalda, extremidades superiores, inferiores y genitales).^{20,21}

Los fármacos más frecuentes relacionados con el eritema fijo pigmentado se enlistan en el **Cuadro 1**.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece por las manifestaciones clínicas; en caso de duda puede obtenerse una biopsia de la lesión y el resultado histopatológico suele mostrar datos de dermatitis de interfase vacuolar con infiltración perivascular superficial y profunda de eosinófilos y linfocitos. Pueden visualizarse queratinocitos necróticos individuales dispersos por toda la epidermis, y es típica la incontinencia pigmentaria.²² La prueba de parche es una opción, pero la sensibilidad puede no ser adecuada y variable.^{23,24}

Tratamiento y pronóstico

Evitar el uso del medicamento implicado e identificado es el tratamiento ideal en ambos casos tipos de eritema fijo. Pueden indicarse ciclos cortos de corticosteroides tópicos y sistémicos, incluso se han reportado resultados positivos y alentadores con ciclosporina en adultos y niños, pero las dosis deberán individualizarse en cada caso.

El pronóstico regularmente es bueno, con curación luego de algunas semanas.¹³⁻¹⁵

Eritema multiforme

Es una enfermedad aguda y de curación espontánea, relacionada con reacciones de hipersensibilidad a virus (90%) y herpes simple (70-80%).²⁵⁻²⁸ *Mycoplasma pneumoniae* es el segundo agente causal implicado,^{29,30} mientras que los fármacos son responsables de menos del 10% de los casos.²⁹

Fisiopatología

El eritema multiforme generado por fármacos se asocia con TNF- α , perforina y granzima B, que causan destrucción epidérmica en pacientes con enfermedades con participación de células T CD8 efectoras.²⁶

Epidemiología

La incidencia es menor del 1%,²⁹ afecta a adultos jóvenes de 20 a 40 años, sobre todo mujeres (1.5:1.0). La prevalencia es menor del 1% y no hay asociación con la raza.²⁶

Cuadro clínico

Aparecen lesiones eritematosas en diana, caracterizadas por anillos menores de 3 cm,²⁵⁻²⁷ de bordes definidos, y tres zonas diferenciadas; dos anillos concéntricos con cambio de color que rodean una zona circular central oscura, manifestando daño en la epidermis en forma de bulla o costra.^{25,27} Distribución simétrica en las extremidades (superficies dorsales de manos, pies, codos y rodillas) y con propagación centripeta.^{26,28,29,30}

Se subdivide en eritema multiforme menor (≤ 1 sitio mucoso) y mayor (≥ 2 sitios mucosos).^{25,26,28}

Los síntomas prodrómicos (fiebre, malestar general, cefalea, tos, rinitis, dolor de garganta, mialgia, artralgia, náuseas) aparecen 7 a 14 días antes de la lesión cutánea.^{26,29} Afecta la mucosa oral en más del 70% de los pacientes.²⁶ Suele curarse de forma adecuada, sin complicaciones.²⁹

Los fármacos asociados con esta alteración se muestran en el **Cuadro 1**.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece por las manifestaciones clínicas. A diferencia de la urticaria, donde aparece edema de la capa epidermoide, el eritema multiforme no genera edemas, además de las distintas lesiones elementales.^{29,31}

Tratamiento

En pacientes con eritema multiforme provocado por fármacos se requiere suspender el fármaco y evitar la

reexposición al mismo o diferentes fármacos con reactividad cruzada.^{25,28} El tratamiento en pacientes con enfermedad grave consiste en corticosteroides sistémicos.^{26,28}

Pronóstico

La recurrencia es común y se asocia con el virus herpes simple en adultos.²⁷

Exantema maculopapular

El exantema morbiliforme también se conoce como reacción exantemática a fármacos o exantema maculopapular secundario a fármacos.

Fisiopatología

Los polimorfismos genéticos de antígenos leucocitarios humanos son responsables de las reacciones adversas cutáneas a medicamentos; además, las infecciones virales subclínicas, pacientes con inmunosupresión o enfermedad autoinmune y la polifarmacia incrementan el riesgo de exantema morbiliforme. Es una reacción de hipersensibilidad tipo IV.³²⁻³⁵

Epidemiología

Afecta entre el 2 y 8% de los pacientes hospitalizados; la incidencia reportada es del 2% en la población general, con predominancia entre los 21-39 años, pero puede aparecer a cualquier edad. La proporción hombre-mujer es de 1:0.9. La medicación por vía oral genera el 79.6% de las reacciones.

Cuadro clínico

Es una dermatosis difusa, de aparición repentina y evolución gradual, constituida por máculas y pápulas eritematosas, en ocasiones polimorfa y confluyente, que inicia en el tronco y las extremidades, sin afectación de la cara, las palmas y plantas. Los signos y síntomas más frecuentes son prurito, discreta eosinofilia y elevación de la temperatura corporal, incluso puede afectar las mucosas. El porcentaje de afectación de la superficie corporal es menor del 10%. El periodo de latencia oscila entre 5 y 14 días después del inicio del fármaco y algunas veces 1 a 2 días después de suspenderlo.

Los fármacos más frecuentemente relacionados con el exantema maculopapular se exhiben en el **Cuadro 1**.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece por sospecha clínica; lo apoya la aparición del exantema después de la administración de algún fármaco y su posterior curación al suspenderlo. En caso de duda diagnóstica solo deben efectuarse pruebas de laboratorio. La biopsia es necesaria. La histopatología es inespecífica. Las infecciones virales son causa importante de exantema maculopapular, especialmente en niños, por lo que este aspecto debe considerarse en el diagnóstico diferencial.

Tratamiento

En primer lugar debe suspenderse el fármaco desencadenante. El tratamiento consiste en corticosteroides por vía tópica, oral o parenteral, según la gravedad, y antihistamínicos por vía oral. El exantema se cura por completo en los próximos 15 días.³⁴⁻³⁷

Exantema intertriginoso y flexural simétrico relacionado con fármacos (SDRIFE)

Esta alteración es secundaria a la exposición de un fármaco administrado por vía sistémica, en dosis inicial o repetida, excepto los alérgenos de contacto clásicos.

Fisiopatología

Es una reacción de hipersensibilidad tipo IV retardada mediada por células T, con aumento de la selectina CD26P en las células endoteliales y queratinocitos, implicada en el reclutamiento de linfocitos Th1. La distribución puede originarse por un fenómeno físico, secundario a la estimulación mecánica, en áreas previamente afectadas por cierto tipo de dermatosis intertriginosa.^{38,39}

Epidemiología

Suele afectar a pacientes de mediana edad, con predilección en los hombres (proporción hombre-mujer 3:1), contrastante con otras enfermedades medicamentosas maculopapulares que suelen ser frecuentes en mujeres.

Cuadro Clínico

Se caracteriza por eritema bien delimitado del área glútea o perianal, o eritema de forma V en el área inguinal o perigenital, con afectación de al menos un pliegue flexural adicional, simetría de las zonas afectadas, ausencia de síntomas y signos sistémicos.

Los fármacos más frecuentes relacionados con el exantema intertriginoso y flexural simétrico aparecen en el **Cuadro 1**.

Tratamiento

El tratamiento consiste en el retiro del agente responsable y el alivio sintomático igualmente esperado.

Reacción liquenoide a fármacos

La reacción liquenoide a fármacos y el liquen plano cutáneo son similares en cuanto a sus características clínicas e histológicas, y ocurre como una reacción adversa a diversos medicamentos.⁴⁰⁻⁴²

Fisiopatología

La fisiopatología implica, principalmente, al linfocito T CD8+, y se trata de una hipersensibilidad tipo IVc. Al principio, las citocinas Th1 secretadas por las células T CD4 helper (hipersensibilidad tipo IVa) atacan a los queratinocitos basales, causando una disrupción en la membrana basal. Esto permite la infiltración de linfocitos T CD8+ y genera un ciclo destructivo de queratinocitos por apoptosis, con mayor liberación de granzima B, en comparación con lo que ocurre en pacientes con liquen plano común.^{41,42}

Epidemiología

El liquen plano cutáneo afecta entre el 0.5 al 1% de la población, mientras que la reacción liquenoide a fármacos es excepcional.^{40,41} Afecta a adultos mayores, sin predilección del género o etnia.⁴⁰

Cuadro clínico

El lapso entre la exposición al medicamento y la dermatosis varía de una semana a meses o años. Se caracteriza

por pápulas o placas pruriginosas, planas y poligonales, generalmente simétricas en el tronco y las extremidades expuestas al sol. A diferencia del liquen plano clásico, no aparecen estrías de Wickham; es polimorfo, con descamación similar a la psoriasis o el eczema, tiende a hiperpigmentarse y afecta en menor proporción las mucosas y uñas, los pliegues de flexión y los genitales.^{40,41}

en el Cuadro 1 se enumeran los fármacos más frecuentemente relacionados con la reacción liquenoide a fármacos y el liquen plano.⁴⁰⁻⁴²

Diagnóstico

La historia clínica detallada, con mención de los fármacos desencadenantes es decisiva en caso de sospecha clínica. La prueba de parche puede dar falsos negativos y muestra una reacción liquenoide o eczematiforme. La biopsia revela dermatitis liquenoide en la interfase, cuerpos de Civatte, infiltrado linfocítico, incontinencia pigmentaria y eosinófilos en la dermis, lo que diferencia del liquen plano común y sugiere una reacción liquenoide por fármacos.⁴⁰⁻⁴²

Tratamiento

Es importante suspender el medicamento sospechoso. Los corticosteroides tópicos de alta potencia aceleran la curación; también pueden prescribirse antihistamínicos.⁴⁰⁻⁴² En pacientes con reacciones generalizadas se recomiendan corticosteroides sistémicos. Otros protocolos incluyen retinoides sistémicos o ciclosporina; sulfasalazina y fototerapia UVB de banda ancha-banda estrecha, o psoraleno y UVA. Inhibidores de la calcineurina, hidroxycloquina, azatioprina, metotrexato, micofenolato mofetilo o productos biológicos dirigidos a IL-12/23. Algunos estudios valúan el tratamiento con anticuerpos monoclonales anti IL17A, anti JAK1/2 y terapia fotodinámica.⁴²

Pronóstico

La curación puede llevar semanas o meses, incluso años; sin embargo, las recaídas son comunes, aun después de suspender el medicamento causal. La enfermedad puede complicarse con la hiperpigmentación posinflamatoria.^{41,42}

Pustulosis exantemática aguda generalizada

La pustulosis exantemática generalizada aguda es una reacción adversa cutánea grave a medicamentos, caracterizada por fiebre y rápida formación de pústulas estériles no foliculares sobre una base eritematosa. El periodo desde la exposición al fármaco hasta la aparición de la reacción suele ser de 48 horas (mediana de 24 horas).⁴³

Fisiopatología

La pustulosis exantemática generalizada aguda es una enfermedad mediada por células T, clasificada dentro de las reacciones de hipersensibilidad de Gell y Coombs de tipo IVd.

Cuadro clínico

Se caracteriza por rápida aparición de cientos de pústulas pequeñas, estériles y no foliculares sobre una base eritematosa, pruriginosas, principalmente distribuidas en el tronco y las regiones intertriginosas. No suele afectar las mucosas, pero cuando sucede se limita a un solo sitio, por ejemplo, los labios o la mucosa bucal. La leucocitosis y la fiebre son características. Durante el proceso de curación existe descamación en la zona afectada.

Los fármacos asociados con mayor frecuencia se enumeran en el **Cuadro 1**.

Diagnóstico

El diagnóstico de pustulosis exantemática generalizada aguda se establece con base en criterios clínicos e histopatológicos. El grupo EuroSCAR desarrolló una puntuación de validación de la pustulosis exantemática generalizada aguda. Se trata de un esquema estandarizado basado en la morfología, curso clínico e histología que clasifica a los pacientes con sospecha de pustulosis exantemática generalizada aguda, y pustulosis exantemática generalizada aguda definida, probable, posible o sin la enfermedad (**Cuadro 2**). Puede llevarse a cabo la prueba de parche farmacológico para identificar la causa de la enfermedad cuando el medicamento responsable no es claro.⁴⁴

Cuadro 2. Score de validación de pustulosis exantemática generalizada aguda del estudio EuroSCAR

Morfología	Puntos
Pústulas:	
Típicas*	Com-
patibles**	In-
suficientes***	+ 2
	+ 1
	0
Eritema:	
Típico	+ 2
Compatible	+ 1
Insuficiente	0
Distribución:	
Típica	+ 2
Compatible	+ 1
Insuficiente	0
Curso	
Afectación de mucosas:	- 2
Sí	0
No	
Inicio agudo: (<10 días)	
Sí	0
No	- 2
Curación (<15 días)	
Sí	0
No	- 4
Fiebre mayor de 38°	
Sí	+ 1
No	0
Neutrófilos 7,000 /mm ³	
Sí	+ 1
No	0

Interpretación: 0 = no es PEGA, 1-4 = posible, 5-7 = probable, 8-12 = definido. NED = no especificado de otra manera. *Típico: morfología típica. **Compatible: morfología atípica, pero no sugestiva de otra enfermedad. ***Insuficiente: no es posible juzgar las lesiones (principalmente por el estado tardío de la enfermedad o mala calidad de las imágenes).

Los hallazgos histológicos incluyen: pústulas intracorneales, subcorneales y/o intraepidérmicas, con edema dérmico papilar que contiene infiltrado de neutrófilos y eosinófilos.⁴⁵

Tratamiento

El tratamiento se enfoca en suspender el fármaco causante (lo que alivia los síntomas en pocos días), y controlar la afectación sistémica y prevenir infecciones con apósitos húmedos y antisépticos durante la fase pustulosa. Debe evitarse la prescripción de antibióti-

cos, a menos que haya infección de las pústulas. En pacientes resistentes al tratamiento se ha indicado ciclosporina, infliximab o secukinumab.^{46,47}

Pronóstico

La muerte suele ser consecuencia de disfunción orgánica múltiple, y puede ocurrir en un 20% de los casos. Afecta el hígado, los riñones y pulmones, y existe coagulación intravascular diseminada; el riesgo de muerte es más alto en personas con comorbilidades y afectación extensa de las mucosas.⁴⁸

Síndrome de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

También conocido como síndrome DRESS, es una reacción adversa a medicamentos tipo IVb, según la clasificación de Gell y Coombs. Se trata de una reacción de hipersensibilidad tardía mediada por linfocitos T. La exposición al fármaco inicia el proceso de activación de células presentadoras de antígeno, que estimulan a los linfocitos T CD4, lo que genera la liberación de interleucinas y, a su vez, recluta y activa los eosinófilos (células clave en el DRESS).⁴⁹

Epidemiología

Se estima que 1 de cada 1000 y 1 de cada 10,000 personas expuestas a ciertos fármacos padecerán síndrome DRESS, con mayor incidencia en las mujeres y la población afroamericana.⁵⁰ Se han identificado alelos específicos de antígeno leucocitario humano relacionados con ciertos tipos de hipersensibilidad a fármacos. El alelo HLA-B 58:01 se ha relacionado con reacciones alérgicas al alopurinol, el HLA-B 15:02 con carbamazepina y el HLA-B 57:01 con abacavir.^{51,52}

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas y los hallazgos de laboratorio identificados en pacientes con síndrome DRESS aparecen de dos a ocho semanas de la administración continua del fármaco, inicialmente con fiebre, seguido de un exantema maculopapular característico. El síndrome se caracteriza por fiebre (100%), eosinofilia (95%), exantema (87%), linfocitosis atípica (67%) y linfadenopatía (54%). Los órganos más afectados suelen ser el hígado (94%) y los riñones (40%).⁵³



Los fármacos más frecuentes relacionados se exponen en el **Cuadro 1**.⁵⁴

Diagnóstico

El diagnóstico de síndrome DRESS se basa en indicadores clínicos, el antecedente de exposición a fármacos 2 a 8 semanas antes y los hallazgos de laboratorio. Para estandarizar el diagnóstico se aplican los criterios del RegiSCAR (Registro de Reacciones Adversas Cutáneas Severas a Medicamentos), que incluyen manifestaciones clínicas y resultados de laboratorio, y se considera un caso confirmado si la puntuación es igual o mayor de 6, probable si está entre 4 y 5, posible si se encuentra entre 2 y 3 puntos, y excluido si la puntuación es igual o menor de 2.⁵⁵ **Cuadro 3**

Los hallazgos de laboratorio informan: linfocitos atípicos y eosinofilia mayor de 1500 cel/mm³ o más del 20%, incluso se consideran concentraciones significativas de 700 a 1499 cel/mm³ o del 10-19%. La biopsia evidencia dermatitis, queratinocitos apoptóticos y/o coexistencia de eosinófilos.⁵⁶

Tratamiento

En primera instancia deberá suspenderse el medicamento causante y comenzar con corticoesteroides sistémicos para tratar la fase aguda del síndrome DRESS, con lo que se ha observado alivio de la fiebre y el sarpullido de manera rápida.³

En casos graves, que no responden adecuadamente con los corticoesteroides, puede indicarse el tratamiento de segunda línea: ciclosporina, inmunoglobulina por vía intravenosa o tofacitinib inhibidor de quinasa Janus (JAK), especialmente en casos resistentes al tratamiento.⁵⁷

La desensibilización a los fármacos está contraindicada en pacientes con síndrome DRESS, porque al ofrecer el medicamento causante puede empeorar la reacción.

Pronóstico

La mortalidad en pacientes con síndrome DRESS es del 20%, pero puede variar según la gravedad y el tratamiento oportuno. Se ha observado que la afectación hepática y renal aumentan el riesgo de mortalidad.⁵⁸ El síndrome DRESS es una alteración seria que requiere una atención médica inmediata y tratamiento adecuado.

Cuadro 3. RegiSCAR: sistema de puntuación para el diagnóstico de síndrome DRESS

Manifestaciones	Puntaje		
	No	Sí	Desconocido
Fiebre mayor de 38.5°	-1	0	-1
Ganglios linfáticos (más de 2 sitios, mayor de 1 cm)	0	1	0
Linfocitos atípicos	0	1	0
Eosinofilia			
700 – 1,499 cel/mm ³ o 10-19.9%	0	1	
>1,500 cel/mm ³ o >20%		2	
Erupción cutánea			
Extensión mayor del 50%	0	1	
Al menos 2: edema, infiltración, púrpura, descamación	-1	1	
Biopsia sugerente de síndrome DRESS	-1	0	
Afectación de órganos internos			
Uno	0	1	0
Dos o más		2	
Resolución en >15 días	-1	0	-1
Evaluación de otras posibles causas*	0	1	0
Puntaje total:			
>6: Confirmado			
4 a 5: Probable			
2 a 3: Posible			
<2: Excluido			

DRESS: síndrome de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos.

Adaptado de Sasidharanpillai S, Ajithkumar K, Jishna P, et al. RegiSCAR DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) validation scoring system and Japanese consensus group criteria for atypical drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS): A comparative analysis. Indian Dermatol Online J. 2022;13(1):40. doi:10.4103/idoj.idoj_196_21.⁵⁵

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Son alteraciones poco frecuentes, caracterizadas por necrosis epidérmica generalizada y desprendimiento de la piel. Suponen una urgencia dermatológica, con mecanismo fisiopatológico común. La clasificación de la enfermedad se establece con base en el porcentaje de superficie corporal afectada. **Cuadro 4**

Fisiopatología

Este tipo de reacciones de hipersensibilidad se encuentran mediadas por linfocitos T (tipo IVc). La muerte de queratinocitos implica la interacción del

Cuadro 4. Clasificación del síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (SJS/NET) según porcentaje de superficie corporal afectada

Enfermedad	Porcentaje de superficie corporal afectada
SJS	< 10%
Superposición del SJS/NET	10-30%
NET	> 30%

Adaptado de Frantz R, Huang S, Are A, Motaparthy K. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Diagnosis and Management. Medicina (B Aires). 2021;57(9):895. doi:10.3390/medicina57090895.60

ligando de Fas soluble (sFasL) y el receptor Fas en su superficie. La Granulinsina, junto con la IL-15, tienen participación importante en la apoptosis, y las ampollas se relacionan con la gravedad de la enfermedad, aunque no son específicas. La Galectina-7 sérica y la quinasa -3 (RIP3) son biomarcadores específicos.⁵⁹

Epidemiología

La incidencia varía de acuerdo con la situación geográfica. Es más frecuente en mujeres 1.5:1.^{59,60} Se ha demostrado que HLA-B57:01 tiene un valor predictivo negativo del 100% y valor predictivo positivo de 55% relacionado con el consumo de abacavir y la posibilidad de padecer síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Se ha estimado un 3% de valor predictivo positivo en caso de la ingesta de alopurinol.⁶¹⁻⁶³

Cuadro clínico

Existe una etapa prodrómica con fiebre, malestar general, odinofagia y tos, seguida de afectación en dos o más mucosas y la piel, con máculas eritematosas o lesiones en diana atípicas en el tronco que progresan y confluyen con un centro oscuro, ampollas flácidas y signo de Nikolsky positivo con denudación cutánea.^{60,64}

Los fármacos asociados comúnmente con síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica se muestran en el **Cuadro 1**.⁶⁵

Diagnóstico

Es importante elaborar la historia clínica completa, con descripción detallada del inicio de los síntomas, que suele aparecer entre los 4 días y 4 semanas de iniciar el medicamento. El algoritmo de ALDEN y de Liverpool

se utilizan para identificar los fármacos causales. Debe evitarse la reexposición al medicamento causal.^{60,66} La biopsia reporta licuefacción de la capa basal temprana, con queratinocitos necróticos y linfocitos. En etapas avanzadas existe separación subepidérmica, con necrosis epidérmica total.

Tratamiento

El tratamiento de primera línea consiste en incluir apoyo, administración de líquidos y electrolitos, suspensión del medicamento causante y tratamiento de las heridas de forma estéril. Se han indicado diferentes fármacos: corticosteroides, inmunoglobulina por vía intravenosa, ciclosporina, incluso infliximab y etanercept, pero sus resultados aún se discuten. Es importante evitar la reexposición al medicamento y llevar un brazalete con información de los medicamentos que causan las reacciones y con estructura química similar.^{60,65}

Pronóstico

Las tasas de mortalidad varían del 4.8 al 9% para el síndrome de Stevens-Johnson y del 19.4 al 29% para la superposición del síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, y del 14.8 al 48% para necrólisis epidérmica tóxica.^{59,60}

Las escalas de gravedad en pacientes con síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, por ejemplo: SCORTEN y ABCD-10 (como estala auxiliar), ayudan a establecer el pronóstico y orientan la atención en el área correspondiente, en piso o terapia intensiva de quemados. **Cuadro 5**

Enfermedad del suero-reacción de Arthus

Este tipo de reacciones inmunológicas se distinguen por erupción súbita morbiliforme, a menudo acompañadas de fiebre, luego de la exposición a fármacos proteicos o derivados séricos.

Fisiopatología

Las reacciones asociadas con esta enfermedad corresponden a hipersensibilidades tipo III de Gell y Coombs. Implican el depósito de complejos inmunes en los tejidos y vasos sanguíneos, con activación de la

Cuadro 5. Escalas de gravedad en SJS/ NET de SCORTEN y ABCD-10

SCORTEN		ABCD-10	
Parámetro	Valor	Parámetro	Valor
Edad > o = 40 años	1	Edad > o = a 50 años	1
Malignidad sí	1	Bicarbonato sérico < 20 mmol/L	1
% >10 de SC desprendido	1	Cáncer activo (sí)	2
Bicarbonato sérico < 20 mmol/L	1	Diálisis antes de la admisión (sí)	3
Nitrógeno ureico sérico > 28mg/dL	1	% > 10 de superficie corporal desprendida	1
Glucosa sérica > 252 mg/dL	1		
Taquicardia >o = 120 lpm	1		
Valor máximo	7		8

El valor de Scorten de 0 a 1 traduce una mortalidad estimada de 31; la puntuación de 4 se correlaciona con 58.3% de mortalidad y la puntuación >5 con mortalidad mayor del 90%. Adaptada de las Referencias^{60,63,64}.

vía clásica del complemento, lo que genera la liberación de mediadores químicos que atraen neutrófilos, causando daño tisular, microtrombos y respuesta inflamatoria sistémica.^{67,68}

Epidemiología

La incidencia real se desconoce, pero se estima en alrededor del 7% de las reacciones adversas a vacunas y medicamentos de este tipo, y aumenta con exposiciones repetidas.⁶⁷ Suele afectar con mayor frecuencia a los pacientes pediátricos que a los adultos.⁶⁸

Cuadro clínico

Este tipo de reacciones se expresa de forma tardía, entre 1 a 6 semanas posteriores a la administración del fármaco y no requiere sensibilización primaria. Pueden aparecer de forma localizada (reacción de Arthus) o con afectación sistémica (enfermedad del suero) y se caracterizan por erupción morbiliforme aislada, o asociada con urticaria; inicia con una banda eritematosa, progresiva hasta purpúrica que puede acompañarse de síntomas sistémicos: fiebre, artralgias y linfadenopatías localizada. Las manifestaciones menos frecuentes son mialgias, náuseas, vómito, cefalea, artritis, nefritis, vasculitis y, en casos graves, glomerulonefritis, miocarditis o coroiditis⁶⁷⁻⁷⁰

También se han reportado casos con leucopenia o leucocitosis leve, elevación de la velocidad de sedimentación

globular y concentraciones altas de complemento C3a.

Los fármacos más frecuentes relacionados aparecen en el **Cuadro 1**.^{70,71}

Diagnóstico

El diagnóstico se establece con los siguientes criterios: tiempo de aparición de los síntomas, manifestaciones clínicas y ausencia de otras causas inmunológicas o infecciosas. Las pruebas de laboratorio reportan: leucopenia o leve leucocitosis, elevación de la velocidad de sedimentación globular y concentraciones bajas de complemento. Hasta el momento no existen estudios estandarizados para la confirmación diagnóstica.⁶⁸

Tratamiento

Debe suspenderse el medicamento implicado con la reacción; en algunos casos pueden indicarse antihistamínicos o antiinflamatorios; los pacientes con reacciones graves requieren la administración de corticosteroides sistémicos y/o plasmaféresis.

Pronóstico

En general, es una enfermedad benigna y de curación espontánea.

Vasculitis inducida por medicamentos

Las vasculitis inducidas por medicamentos son un grupo de enfermedades vasculares de carácter inflamatorio, en las que se identifica un fármaco específico como causa de la alteración. Pueden limitarse a la piel o afectar órganos internos. El daño tisular por la inflamación vascular se clasifica según el tipo dominante de vasos implicados, es decir, de pequeño, mediano o grandes vasos.⁷²

Fisiopatología

Representa un mecanismo de hipersensibilidad tipo III, con depósito de inmunocomplejos circulantes en la pared vascular, activación del complemento y posterior quimiotaxis de neutrófilos, que son los responsables del daño tisular.^{72,73}

Epidemiología

No existen datos epidemiológicos acerca de la incidencia de las vasculitis inducidas por medicamentos, pero se estima un aproximado del 15 al 20% de las vasculitis cutáneas.⁷⁴

Vasculitis de pequeños vasos

Puede resultar en vasculitis cutánea aislada o asociada con la afectación de otros órganos (riñón y nervios periféricos).⁷²

- Vasculitis leucocitoclástica cutánea inducida por medicamentos: Es la forma más común de la enfermedad.
- Vasculitis por IgA inducida por medicamentos: es una alteración excepcional, con manifestaciones cutáneas, glomerulonefritis y sangrado gastrointestinal en algunos casos.
- Vasculitis asociada con anticuerpos anticitoplasma de neutrófilo (ANCA) inducida por medicamentos: los pacientes con este tipo de alteración pueden manifestar solo vasculitis cutánea, o acompañarse de la afectación de un órgano principal, por ejemplo: enfermedad pulmonar intersticial, glomerulonefritis crónica semilunar, hemorragia alveolar difusa grave o vasculitis retiniana.^{75,76}

Vasculitis de medianos vasos

Los fármacos relacionados con mayor frecuencia se exponen en el **Cuadro 1**.

Vasculitis de grandes vasos

Es una vasculitis excepcional.

Cuadro clínico

La vasculitis cutánea se manifiesta con urticaria, eritema, petequias, púrpura, pápulas purpúricas, vesículas y bullas hemorrágicas, nódulos, livedo racemosa, úlceras profundas en sacabocados y gangrena digital. Las lesiones cutáneas se correlacionan estrechamente con el tamaño del vaso afectado por la vasculitis.⁷⁷

El **Cuadro 1** muestra los fármacos más frecuentemente relacionados con las vasculitis inducidas por medicamentos.

Diagnóstico

El diagnóstico se establece con la obtención de una biopsia de piel, además de la historia clínica detallada y prescripción de medicamentos. El diagnóstico es de exclusión, de protocolo de vasculitis.⁷⁷

Tratamiento

El tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad. En pacientes con síntomas leves deberá suspenderse el fármaco implicado con la reacción, pues se ha demostrado que luego de establecer el diagnóstico puede haber curación de la enfermedad. Los pacientes con condiciones graves pueden recibir prednisona, incluso inmunosupresores (ciclofosfamida) o plasmaféresis.^{72,74,77}

Pronóstico

La mayoría de los pacientes con vasculitis inducidas por medicamentos pueden curarse completamente después de suspender el medicamento.^{72,74,77}

Citopenias autoinmunes

Los cambios en el recuento sanguíneo pueden ocurrir como reacciones adversas a medicamentos y engloban tres síndromes:

- Anemia hemolítica por fármacos
- Trombocitopenia inmune por fármacos
- Agranulocitosis inducida por fármacos

Fisiopatología

La hemólisis y trombocitopenia son reacciones de hipersensibilidad tipo II, los anticuerpos dependientes o independientes del fármaco se enlazan al principio activo mediante células sanguíneas y provocan su destrucción.^{4,78} La agranulocitosis por fármacos es de tipo IV, con activación de células T dependientes de HLA.⁷⁹

Epidemiología

Son reacciones raras, con incidencia de 10 casos por cada 1,000,000 habitantes al año para trombocitopenia inmune por fármacos, de 7.2 casos por cada 1,000,000 habitantes para agranulocitosis inducida por fármacos, y de 1 caso por cada 1,000,000 habitantes al año para anemia hemolítica inducida por fármacos. El HLA-DQB1 y HLA-B158T se han asociado con agranulocitosis inducida por fármacos, debido al consumo de clozapina.⁷⁹

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas aparecen días o semanas después de la exposición al fármaco. Los pacientes con anemia padecen fatiga, disnea e ictericia.⁸⁰ En quienes manifiestan agranulocitosis inducida por fármacos ocurre infección por patógenos poco comunes y puede evolucionar a choque.⁸¹ En sujetos con trombocitopenia provocada por fármacos puede haber púrpura, petequias y, en ocasiones, hemorragias digestivas, genitales, urinarias o intracraneales, con valores plaquetarios muy bajos. La trombocitopenia por heparina supone un alto riesgo de trombosis.

Los estudios de laboratorio informan hemólisis con anemia, reticulocitosis, hiperbilirrubinemia indirecta, DHL elevada con Coombs positivo. La agranulocitosis se caracteriza por concentraciones menores de 500 neutrófilos/ μL y la trombocitopenia con plaquetas menores de $150,000/\text{mm}^3$, el sangrado aparece con recuentos menores de $50,000/\text{mm}^3$.^{4,81-87}

Los fármacos más frecuentes relacionados con esta alteración se enlistan en el Cuadro 1.⁸⁰⁻⁹⁰

Diagnóstico

Las pruebas para detectar anticuerpos unidos a plaquetas o eritrocitos en presencia del fármaco no están estandarizadas, tienen buena especificidad, pero poca sensibilidad, y el resultado negativo no descarta el diagnóstico de la enfermedad.⁷⁸ El diagnóstico se establece por las manifestaciones clínicas, y la detección de anticuerpos no debe retrasar el tratamiento.

Tratamiento

La interrupción del fármaco es la piedra angular del tratamiento. La mejora hematológica ocurre en 1 a 2 semanas. Los pacientes con anemia hemolítica inducida por fármacos grave requieren transfusiones; se han indicado corticoesteroides e inmunoglobulina por vía intravenosa, sin evidencia sólida.⁸⁰ Los sujetos con agranulocitosis inducida por fármacos deberán aislarse y recibir antibióticos de amplio espectro; algunos pacientes pueden requerir filgrastim.⁷⁹ Quienes padecen trombocitopenia inmune inducida por fármacos pueden requerir transfusión de concentrados plaquetarios, y quienes sufren trombocitopenia inmune inducida por heparina deberán recibir tratamiento con anticoagulantes.^{81,82,88-90}

Pronóstico

La mortalidad en pacientes con anemia hemolítica inducida por cefalosporinas y diclofenaco se estima en 6 al 15%. En quienes padecen agranulocitosis inducida por fármacos es del 5%, concomitante con factores de riesgo como: edad mayor de 65 años, recuento de neutrófilos menores de 100 células/ μL y signos de sepsis. Y la mortalidad en sujetos con trombocitopenia inmune inducida por fármacos varía del 1 al 5%, incluso es más alta en adultos.⁴

CONCLUSIONES

El conocimiento sólido acerca de las reacciones adversas a medicamentos mejora el diagnóstico y reconocimiento de este tipo de alteraciones, además de aumentar la calidad de la atención al paciente. Incluso el conocimiento recopilado permitirá desarrollar tratamientos más seguros y efectivos en el campo médico. La obtención y el análisis de datos de las reacciones permiten la identificación de patrones, tendencias y factores de riesgo subyacentes, llevando a la comunidad científica a la comprensión profunda y actualizada de estas manifestaciones. La colaboración entre los profesionales de la salud e investigadores servirá de piedra angular para brindar una atención médica de calidad y sentará las bases de la investigación futura.

Agradecimientos

Agradecemos primeramente a Dios y a nuestras familias por ser parte fundamental de nuestra formación y desarrollo como especialistas, así como al Colegio Mexicano de Inmunología Clínica y Alergia CMICA 2022-2023 y 2024-2025, por el apoyo en este proyecto.

Responsabilidades éticas

El autor declara que los procedimientos seguidos estaban de acuerdo con los reglamentos del comité de ética de investigación clínica pertinente y con los del Código de Ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki).

Declaración de ética

La investigación se llevó a cabo éticamente, de acuerdo con la Declaración de Helsinki.

Fuentes de financiamiento

No se ha recibido financiación para este manuscrito.

Declaración de conflictos de intereses

Conflicto de intereses. Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado

Se obtuvo consentimiento verbal y autorización de los diversos pacientes atendidos por los autores, con el objetivo de incluir representaciones gráficas en el artículo de investigación.

REFERENCIAS

- Zazzara MB, Palmer K, Vetrano DL, et al. Adverse drug reactions in older adults: a narrative review of the literature. *Eur Geriatr Med* 2021; 12 (3): 463-473. doi: 10.1007/s41999-021-00481-9
- Pichler WJ. Immune pathomechanism and classification of drug hypersensitivity. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2019; 74 (8): 1457-1471. doi: 10.1111/all.13765
- Dykewicz MS, Lam JK. Drug Hypersensitivity Reactions. *Med Clin North Am* 2020; 104 (1): 109-128. doi: 10.1016/j.mcna.2019.09.003
- Böhm R, Proksch E, Schwarz T, et al. Drug Hypersensitivity. *Dtsch Arztebl Int* 2018; 115 (29-30): 501-512. doi: 10.3238/arztebl.2018.0501
- Redwood AJ, Pavlos RK, White KD, et al. HLAs: Key regulators of T-cell-mediated drug hypersensitivity. *Hla* 2018; 91 (1): 3-16. doi: 10.1111/tan.13183
- Baruffi FY, Venkatesh KP, Nelson KN, Powell A, Santos DM, Ehrlich A. Systemic Contact Dermatitis: A review. *Dermatol Clin* 2020; 38 (3): 379-388. doi: 10.1016/j.det.2020.02.008
- Nguyen HL, Yiannias JA. Contact Dermatitis to Medications and Skin Products. *Clin Rev Allergy Immunol* 2019; 56 (1): 41-59. doi: 10.1007/s12016-018-8705-0
- Gehrig KA, Warshaw EM. Allergic contact dermatitis to topical antibiotics: Epidemiology, responsible allergens, and management. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58 (1): 1-21. doi: 10.1016/j.jaad.2007.07.050
- Pinheiro V, Pestana C, Pinho A, et al. Occupational allergic contact dermatitis caused by antibiotics in healthcare workers - relationship with non-immediate drug eruptions. *Contact Dermatitis*. 2018;78(4):281-286. doi:10.1111/cod.12960
- Minciullo PL, Imbesi S, Tigano V, et al. Airborne contact dermatitis to drugs. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2013; 41 (2): 121-126. doi: 10.1016/j.aller.2012.01.004
- Groot AC. Systemic allergic dermatitis (systemic contact dermatitis) from pharmaceutical drugs: A review. *Contact Dermatitis* 2022; 86 (3): 145-164. doi: 10.1111/cod.14016
- Kulberg A, Schliemann S, Elsner P. Contact dermatitis as a systemic disease. *Clin Dermatol*. 2014;32(3):414-419. doi: 10.1016/j.clindermatol.2013.11.008
- Anderson HJ, Lee JB. A Review of Fixed Drug Eruption with a Special Focus on Generalized Bullous Fixed Drug Eruption. *Medicina (B Aires)* 2021; 57 (9): 925. doi: 10.3390/medicina57090925
- Flowers H, Brodell R, Brents M, et al. Fixed Drug Eruptions: Presentation, Diagnosis, and Management. *South Med J* 2014; 107 (11): 724-727. doi: 10.14423/SMJ.000000000000195
- Valeyrie-Allanore L, Lebrun-Vignes B, Bensaid B, et al. Fixed pigmented erythema: Epidemiology, physiopathology, clinical features, differential diagnosis, and therapeutic management). *Ann Dermatol Venereol* 2015; 142 (11): 701-706. doi: 10.1016/j.annder.2015.07.010
- M. Chaabani, F. Ben Salem, A. Zaouak, S. Ben Jannet, H. Hammami SF. Genital involvement during fixed bullous pigment erythema. *Ann Dermatol Venereol* 2018; 145 (4S): A55.



17. Pai V, Kikkeri N, Athanikar S, Bhandari P, et al. Retrospective analysis of fixed drug eruptions among patients attending a tertiary care center in Southern India. *Indian J Dermatology Venereol Leprol* 2014; 80 (2): 194. doi: 10.4103/0378-6323.129435
18. Patell RD, Dosi R V, Shah PC, et al. Widespread bullous fixed drug eruption. *Case Reports* 2014; 2014. doi: 10.1136/bcr-2013-200584
19. Mizukawa Y, Yamazaki Y, Shiohara T. In vivo dynamics of intraepidermal CD8+ T cells and CD4+ T cells during the evolution of fixed drug eruption. *Br J Dermatol* 2008; 158 (6): 1230-1238. doi: 10.1111/j.1365-2133.2008.08516.x
20. Heng YK, Yew YW, Lim DSY, et al. An update of fixed drug eruptions in Singapore. *J Eur Acad Dermatology Venereol*. 2015;29(8):1539-1544. doi:10.1111/jdv.12919
21. Gavin M, Sharp L, Walker K, et al. Contrast-induced generalized bullous fixed drug eruption resembling Stevens-Johnson syndrome. *Baylor Univ Med Cent Proc* 2019; 32 (4): 601-602. doi: 10.1080/08998280.2019.1644147
22. Sharma L, Agarwal R, Chopra A, et al. A cross-sectional observational study of clinical spectrum and prevalence of fixed food eruption in a tertiary care hospital. *Indian Dermatol Online J* 2020; 11 (3): 361. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_340_19
23. Ben Fadhel N, Chaabane A, Ammar H, et al. Clinical features, culprit drugs, and allergology workup in 41 cases of fixed drug eruption. *Contact Dermatitis* 2019; 81 (5): 336-340. doi: 10.1111/cod.13351
24. Cho Y-T, Lin J-W, Chen Y-C, et al. Generalized bullous fixed drug eruption is distinct from Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis by immunohistopathological features. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70 (3): 539-548. doi: 10.1016/j.jaad.2013.11.015
25. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, et al. Current Perspectives on Erythema Multiforme. *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54 (1): 177-184. doi: 10.1007/s12016-017-8667-7
26. Samim F, Auluck A, Zed C, et al. Erythema Multiforme. *Dent Clin North Am* 2013; 57 (4): 583-596. doi: 10.1016/j.cden.2013.07.001
27. Siedner-Weintraub Y, Gross I, David A, et al. Paediatric Erythema Multiforme: Epidemiological, Clinical and Laboratory Characteristics. *Acta Derm Venereol* 2017; 97 (4): 489-492. doi: 10.2340/00015555-2569
28. Soares A, Sokumbi O. Recent Updates in the Treatment of Erythema Multiforme. *Medicina (B Aires)* 2021; 57 (9): 921. doi: 10.3390/medicina57090921
29. Traves KP, Love G, Studdiford JS. Erythema Multiforme: Recognition and Management. *Am Fam Physician* 2019; 100 (2): 82-88.
30. Grünwald P, Mockenhaupt M, Panzer R, et al. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis – diagnosis and treatment. *JDDG J der Dtsch Dermatologischen Gesellschaft* 2020; 18 (6): 547-553. doi: 10.1111/ddg.14118
31. Goldman RD. Erythema multiforme in children. *Can Fam Physician* 2022; 68 (7): 507-508. doi: 10.46747/cfp.6807507
32. Suástegui-Rodríguez I, Campos-Jiménez KI, Domínguez-Cherit J, et al. [Adverse cutaneous reactions to drugs]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2018; 56 (1): 64-70.
33. Mockenhaupt M. Epidemiology of cutaneous adverse drug reactions. *Allergol Sel* 2017; 1 (1): 96-108. doi: 10.5414/ALX01508E
34. Muñoz-Hiraldó ME, Plaza-Almeida JAAJ. Guía de Algoritmos en Pediatría de Atención Primaria. Exantemas maculopapulosos. AEPap Published 2015. https://algoritmos.aepap.org/adjuntos/exantemas_maculopapulosos.pdf
35. Patel T, Thakkar S, Sharma D. Cutaneous adverse drug reactions in Indian population: A systematic review. *Indian Dermatol Online J* 2014; 5 (6): 76. doi: 10.4103/2229-5178.146165
36. Kloypan C, Koomdee N, Satapornpong P, et al. A Comprehensive Review of HLA and Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions: Implication for Clinical Pharmacogenomics and Precision Medicine. *Pharmaceuticals* 2021; 14 (11): 1077. doi: 10.3390/ph14111077
37. Perello MI, de Maria-Castro A, Nogueira-Arraes AC, et al. Severe cutaneous adverse drug reactions: diagnostic approach and genetic study in a Brazilian case series. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2022; 54 (05): 207. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.193
38. Cortés Pater S, Abbruzzesse M, Barbini C, Busso C. Exantema Intertriginoso y Flexural Simétrico Por Fármacos: Presentación de Un Caso; 2022. doi: 10.21840/siic/170387
39. Rodríguez CA PM. ¿Exantema intertriginoso y flexural simétrico relacionado con fármacos o síndrome del babuino? 2022; 20 (4): 453-458.
40. Tziotzios C, Lee JYW, Brier T, et al. Lichen planus and lichenoid dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 2018; 79 (5): 789-804. doi: 10.1016/j.jaad.2018.02.010
41. Cheraghlou S, Levy LL. Fixed drug eruptions, bullous drug eruptions, and lichenoid drug eruptions. *Clin Dermatol*. 2020;38(6):679-692. doi:10.1016/j.clindermatol.2020.06.010
42. Boch K, Langan EA, Kridin K, Zillikens D, Ludwig RJ, Bieber K. Lichen Planus. *Front Med*. 2021;8. doi:10.3389/fmed.2021.737813
43. Szatkowski J, Schwartz RA. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A review and update. *J Am Acad Dermatol* 2015; 73 (5): 843-848. doi: 10.1016/j.jaad.2015.07.017

44. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)—results of a multinational case–control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol* 2007; 157 (5): 989-996. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.08156.x
45. Bhat Y, Akhtar S, Ahmad M, et al. Etiopathological and clinical study of acute generalized exanthematous pustulosis: Experience from a tertiary care hospital in North India. *Indian Dermatol Online J* 2020; 11 (3): 391. doi: 10.4103/idoj.IDOJ_232_19
46. Gualtieri B, Solimani F, Hertl M, et al. Interleukin 17 as a therapeutic target of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP). *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020; 8 (6): 2081-2084. e2. doi: 10.1016/j.jaip.2020.01.045
47. Creadore A, Desai S, Alloo A, et al. Clinical Characteristics, Disease Course, and Outcomes of Patients With Acute Generalized Exanthematous Pustulosis in the US. *JAMA Dermatology* 2022; 158 (2): 176. doi: 10.1001/jamadermatol.2021.5390
48. Parisi R, Shah H, Navarini AA, et al. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis: Clinical Features, Differential Diagnosis, and Management. *Am J Clin Dermatol* 2023; 24 (4): 557-575. doi: 10.1007/s40257-023-00779-3
49. De A, Rajagopalan M, Sarda A, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: An update and review of recent literature. *Indian J Dermatol* 2018; 63 (1): 30. doi: 10.4103/ijd.IJD_582_17
50. Calle AM, Aguirre N, Ardila JC, et al. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organ J* 2023; 16 (3): 100673. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100673
51. Mugwagwa AN, Fischer R, Zailan I. HLA-B*5801: a genetic susceptibility to allopurinol-induced DRESS. *Med J Aust* 2016; 204 (4): 159-160. doi: 10.5694/mja15.01113
52. Yun J, Adam J, Yerly D, Pichler WJ. Human leukocyte antigens (HLA) associated drug hypersensitivity: consequences of drug binding to HLA. *Allergy* 2012; 67 (11): 1338-1346. doi: 10.1111/all.12008
53. Martínez-Cabriales SA, Rodríguez-Bolaños F, Shear NH. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): How Far Have We Come? *Am J Clin Dermatol* 2019; 20 (2): 217-236. doi: 10.1007/s40257-018-00416-4
54. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, 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): 1071-1080. doi: 10.1111/bjd.12501
55. Sasidharanpillai S, Ajithkumar K, Jishna P, et al. RegiSCAR DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) validation scoring system and Japanese consensus group criteria for atypical drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS): A comparative analysis. *Indian Dermatol Online J* 2022; 13 (1): 40. doi: 10.4103/idoj.idoj_196_21
56. Pavón-Romero GF, Gutiérrez-Quiroz KV, Ramírez-Jiménez F, et al. DRESS, una reacción alérgica no mediada por IgE. *Rev la Fac Med* 2023; 66 (2): 7-19. doi: 10.22201/fm.24484865e.2023.66.2.02
57. Roujeau J-C, Haddad C, Paulmann M, et al. Management of Nonimmediate Hypersensitivity Reactions to Drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34 (3): 473-487. doi: 10.1016/j.iac.2014.04.012
58. Bommersbach TJ, Lapid MI, Leung JG, et al. Management of Psychotropic Drug-Induced DRESS Syndrome: A Systematic Review. *Mayo Clin Proc* 2016; 91 (6): 787-801. doi: 10.1016/j.mayocp.2016.03.006
59. Frey N, Jossi J, Bodmer M, et al. The Epidemiology of Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis in the UK. *J Invest Dermatol* 2017; 137 (6): 1240-1247. doi: 10.1016/j.jid.2017.01.031
60. Frantz R, Huang S, Are A, Motaparthy K. Stevens–Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Review of Diagnosis and Management. *Medicina (B Aires)* 2021; 57 (9): 895. doi: 10.3390/medicina57090895
61. Deshpande P, Hertzman RJ, Palubinsky AM, et al. Immunopharmacogenomics: Mechanisms of HLA-Associated Drug Reactions. *Clin Pharmacol Ther* 2021; 110 (3): 607-615. doi: 10.1002/cpt.2343
62. Goodman CW, Brett AS. Race and Pharmacogenomics—Personalized Medicine or Misguided Practice? *JAMA* 2021; 325 (7): 625. doi: 10.1001/jama.2020.25473
63. Gibson A, Deshpande P, Campbell CN, et al. Updates on the immunopathology and genomics of severe cutaneous adverse drug reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2023; 151 (2): 289-300.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2022.12.005
64. Kuijper EC, French LE, Tensen CP, et al. Clinical and pathogenic aspects of the severe cutaneous adverse reaction epidermal necrolysis (EN). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020; 34 (9): 1957-1971. doi: 10.1111/jdv.16339
65. Brandt C, McGuire L, Uetrecht J. Severe cutaneous adverse reaction associated with antiseizure medications: Diagnosis, management, and prevention. *Epilepsy Behav* 2021; 117: 107844. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.107844
66. Ergen EN, Hughey LC. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *JAMA Dermatology* 2017; 153 (12): 1344. doi: 10.1001/jamadermatol.2017.3957
67. Yorulmaz A, Akin F, Sert A, et al. Demographic and clinical characteristics of patients with serum sickness-like reaction. *Clin Rheumatol* 2018; 37 (5): 1389-1394. doi: 10.1007/s10067-017-3777-4
68. Netchiporouk E DSS. Severe Serum Sickness-Like Reaction: Challenges in Diagnosis and Management. *J Clin Exp Dermatol*

- Res 2015; 06 (03). doi: 10.4172/2155-9554.1000279
69. Del Pozzo-Magaña BR, Abuzgaia A, Murray B, et al. Paediatric serum sickness-like reaction: A 10-year retrospective cohort study. *Paediatr Child Health* 2021; 26 (7): 428-435. doi: 10.1093/pch/pxab003
 70. Chung B-S, Liu W-T, Chen P-W. Serum Sickness-Like Reactions After Pneumococcal Vaccination. *Cureus* 2021; 13 (9). doi: 10.7759/cureus.17877
 71. Peng B, Wei M, Zhu F-C, Li J-X. The vaccines-associated Arthus reaction. *Hum Vaccin Immunother* 2019; 15 (11): 2769-2777. doi: 10.1080/21645515.2019.1602435
 72. Misra D, Patro P, Sharma A. Drug-induced vasculitis. *Indian J Rheumatol* 2019; 14 (5): 3. doi: 10.4103/0973-3698.272156
 73. da Silva Cendon Duran C, da Paz AS, Barreto Santiago M. Vasculitis induced by biological agents used in rheumatology practice: A systematic review. *Arch Rheumatol* 2022; 37 (2): 300-310. doi: 10.46497/ArchRheumatol.2022.9049
 74. Fathallah N, Ouni B, Mokni S, et al. [Drug-induced vasculitis]. *Therapie* 2019; 74 (3): 347-354. doi: 10.1016/j.therap.2018.07.005
 75. Hakroush S, Tampe B. Case Report: ANCA-Associated Vasculitis Presenting With Rhabdomyolysis and Pauci-Immune Crescentic Glomerulonephritis After Pfizer-BioNTech COVID-19 mRNA Vaccination. *Front Immunol* 2021; 12. doi: 10.3389/fimmu.2021.762006
 76. Torres FA, González LA, Vásquez GM, et al. Ergotism, a relatively unknown mimic of vasculitis: A case report and review of literature. *Rev Colomb Reumatol* 2020; 27 (4): 303-307. doi: 10.1016/j.rcreu.2020.02.002
 77. Younger DS, Carlson A. Dermatologic Aspects of Systemic Vasculitis. *Neurol Clin* 2019; 37 (2): 465-473. doi: 10.1016/j.ncl.2019.01.017
 78. Vayne C, Guéry E-A, Rollin J, et al. Pathophysiology and Diagnosis of Drug-Induced Immune Thrombocytopenia. *J Clin Med* 2020; 9 (7): 2212. doi: 10.3390/jcm9072212
 79. Rattay B, Benndorf RA. Drug-Induced Idiosyncratic Agranulocytosis - Infrequent but Dangerous. *Front Pharmacol* 2021; 12. doi: 10.3389/fphar.2021.727717
 80. Hill QA, Stamps R, Massey E, et al. Guidelines on the management of drug-induced immune and secondary autoimmune, haemolytic anaemia. *Br J Haematol* 2017; 177 (2): 208-220. doi: 10.1111/bjh.14654
 81. Curtis BR. Non-chemotherapy drug-induced neutropenia: key points to manage the challenges. *Hematology* 2017; 2017 (1): 187-193. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.187
 82. Marini I, Uzun G, Jamal K, et al. Treatment of drug-induced immune thrombocytopenias. *Haematologica* 2022; 107 (6): 1264-1277. doi: 10.3324/haematol.2021.279484
 83. Goossens RA. Allergic Contact Dermatitis from the Vehicle Components of Topical Pharmaceutical Products. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014; 34 (3): 663-670. doi: 10.1016/j.iac.2014.04.010
 84. Brahimi N, Routier E, Raison-Peyron N, et al. A three-year-analysis of fixed drug eruptions in hospital settings in France. *Eur J Dermatology* 2010; 20 (4): 461-464. doi: 10.1684/ejd.2010.0980
 85. Byrd RC, Mournighan KJ, Baca-Atlas M, et al. Generalized bullous fixed-drug eruption secondary to the influenza vaccine. *JAAD Case Reports* 2018; 4 (9): 953-955. doi: 10.1016/j.jidcr.2018.07.013
 86. Karagöl C, Ceran A, Güngör A, et al. Baboon Syndrome Associated with Ampicillin Sulbactam. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018; 6 (6): 2106-2107. doi: 10.1016/j.jaip.2018.02.011
 87. Sapadin YK, Mermelstein E, Phelps RG, et al. COVID-19 Vaccine-Induced Lichenoid Eruptions—Clinical and Histopathologic Spectrum in a Case Series of Fifteen Patients with Review of the Literature. *Vaccines* 2023; 11 (2): 438. doi: 10.3390/vaccines11020438
 88. De A, Das S, Sarda A, et al. Acute generalised exanthematous pustulosis: An update. *Indian J Dermatol* 2018; 63 (1): 22. doi: 10.4103/ijid.IJD_581_17
 89. Shakoort MT, Birkenbach MP, Lynch M. ANCA-Associated Vasculitis Following Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *Am J Kidney Dis* 2021; 78 (4): 611-613. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.06.016
 90. Daxini A, Cronin K, Sreih AG. Vasculitis associated with immune checkpoint inhibitors—a systematic review. *Clin Rheumatol* 2018; 37 (9): 2579-2584. doi: 10.1007/s10067-018-4177-0