

Reacciones cutáneas adversas a medicamentos

Irvin Suástegui-Rodríguez,^a Karin Ivette Campos-Jiménez,^a
Judith Domínguez-Cherit,^a Silvia Méndez-Flores^a

Adverse cutaneous reactions to drugs

Adverse cutaneous reactions to drugs are any undesirable change in the structure or function of the skin. These are among the adverse side effects to common drugs. The most commonly implicated drugs are antibiotics and anticonvulsants. Cutaneous clinical manifestations are diverse ranging from mild or moderate reactions, such as urticaria and maculopapular rash, to severe cutaneous adverse reactions (SCAR), which are known due to their high morbidity and mortality (among these: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis (TEN), and drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)). The clinical pattern, etiology, prognosis and treatment differ among these skin reactions, which is why it is necessary a clear diagnosis based on a comprehensive clinical examination, skin biopsy, and specific laboratory tests. The therapeutic options depend on the clinical diagnosis. For all reactions, a symptomatic and adequate supportive therapy is necessary; in some cases, a systemic immunomodulatory therapy can be useful.

Keywords

Adverse drug reactions
Stevens-Johnson syndrome
Drug hypersensitivity syndrome

Palabras clave

Efectos colaterales y reacciones
adversas relacionados con
medicamentos
Síndrome de Stevens-Johnson
Síndrome de hipersensibilidad a
medicamentos

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define las *reacciones adversas a medicamentos* (RAM) como una respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que ocurre ante el empleo de dosis que normalmente se utilizan en el ser humano para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de funciones fisiológicas. Esta definición es independiente del mecanismo causante de la reacción e incluye alergias, idiosincrasia, mecanismos farmacológicos y toxicológicos, así como interacciones medicamentosas.¹

Las RAM pueden clasificarse según su patogénesis en mediadas por mecanismos inmunológicos y por mecanismos no inmunológicos. Estas pueden ocurrir por sobredosis, toxicidad acumulada, efectos adversos, interacciones medicamentosas, alteraciones metabólicas o exacerbación de enfermedades dermatológicas previas. Las inmunológicamente mediadas requieren la activación del sistema inmune del paciente y pueden agruparse según la clasificación de Gell-Coombs.²

Una “reacción cutánea adversa a un medicamento” es cualquier cambio indeseable en la estructura o función de la piel, sus apéndices o membranas mucosas.³ La importancia de las reacciones cutáneas a medicamentos (RCM) se da debido a que figuran entre los efectos adversos más comunes, pues representan desde el 0.1 hasta el 5%, dependiendo de la serie.⁴ En México corresponden al 0.67% de la consulta dermatológica general y hasta el 2.9% de las interconsultas por dermatosis en pacientes hospitalizados.⁵ Los grupos de fármacos más frecuentemente implicados son los antibióticos y los anticonvulsivantes.⁵ Algunos factores intrínsecos del paciente que pueden predisponer al desarrollo de una RCM son la edad, el sexo, las enfermedades subyacentes, los factores genéticos, el uso de múltiples fármacos y el tipo de fármacos empleados.⁶

Reacciones cutáneas adversas a medicamentos graves

Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son reacciones mucocutá-

^aDepartamento de Dermatología, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, Ciudad de México, México

Comunicación con: Silvia Méndez-Flores
Teléfono: (55) 5487 0900, extensión 2435
Correo electrónico: silvia.mendezflores@gmail.com

Recibido: 28/10/2016

Aceptado: : 07/12/2016

Las reacciones cutáneas adversas a medicamentos son cualquier cambio indeseable en la estructura o función de la piel. Estas figuran entre los efectos adversos secundarios a medicamentos más comunes. Los grupos de fármacos más frecuentemente implicados son los antibióticos y los anticonvulsivantes. Las manifestaciones clínicas cutáneas son diversas y abarcan desde las reacciones leves o moderadas, como es el caso de la urticaria y el exantema maculopapular, hasta las reacciones cutáneas adversas severas, que son conocidas por su alta morbilidad y mortalidad, por ejemplo, el síndrome de Stevens Johnson, la necrosis

epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de hipersensibilidad, denominado reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). El patrón clínico, la etiología, el pronóstico y el tratamiento difieren entre estas reacciones cutáneas, por lo que es necesario un diagnóstico claro basado en un examen clínico exhaustivo, biopsia de piel y estudios de laboratorio. Las opciones terapéuticas dependen del diagnóstico clínico. Para todas las reacciones es necesario un tratamiento adecuado de soporte; en algunos casos puede utilizarse terapia inmunomoduladora.

Resumen

neas graves que representan una insuficiencia cutánea aguda. Se caracterizan por la formación cutánea de ampollas y el desprendimiento de los epitelios. Ambos términos representan un fenotipo dentro de un espectro de gravedad en el que el SSJ es menos grave que la NET.⁷

La incidencia de SSJ/NET es de uno a dos casos por millón de personas por año. En México estas dermatosis representan el 5.35% de la consulta dermatológica en un segundo nivel de atención y el 0.05% en un tercer nivel.⁸ Un estudio epidemiológico mexicano reportó que estas RCM constituyen hasta el 15.82% de las causas dermatológicas de ingreso hospitalario. El SSJ/NET resulta del efecto sumativo de la estructura química del fármaco y diversos factores de predisposición genética del paciente. Los fármacos que han sido descritos como causantes de SSJ/NET en pacientes con un determinado alelo HLA predisponente son la carbamazepina, sulfas, lamotrigina, oxcarbazepina, fenitoína, metazolamida, nevirapina, alopurinol y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) del grupo de los oxicam. En relación con esta predisposición genética las publicaciones se han llevado a cabo en poblaciones europeas, asiáticas y algunos grupos africanos. El riesgo dado por un tipo específico de HLA parece ser necesario, pero no suficiente para que se presente la farmacodermia. Algunos otros factores adicionales, como la forma individual de metabolizar el fármaco o la forma de eliminarlo pueden jugar un papel importante en el desarrollo, recuperación o pronóstico del SSJ/NET.⁹

Los fármacos de bajo peso molecular pueden actuar como antígenos que se unen a los receptores de células T (RCT), lo cual activa la respuesta inmune adaptativa. Además, el fármaco puede unirse al complejo mayor de histocompatibilidad de tipo I (CMH), ser presentado a los linfocitos T CD8+ e iniciar una cascada de señalización que culmina en la migración de estos a la epidermis y los epitelios, en donde

inducen la apoptosis y necrosis de las células de estos tejidos. Las moléculas proapoptóticas implicadas que se han descrito en diversos estudios son el TNF-alfa, el interferón (IFN)-gamma y la sintasa inducible de óxido nítrico.⁹

La perforina, la granzima y el ligando de Fas han sido implicados en la muerte celular programada que se desencadena en el SSJ/NET; sin embargo, la información actual sugiere que la molécula clave que media la apoptosis en esta RCM es la granulinsina.⁷ La granulinsina es una citocina citotóxica producida por los linfocitos T CD8+ y los linfocitos asesinos naturales (NK [*natural killer*]). Además, es un potente quimioatrayente y proinflamatorio. Las manifestaciones clínicas se presentan generalmente de cuatro a 28 días después del inicio del consumo del fármaco, pero pueden ocurrir hasta ocho semanas después. La farmacodermia puede presentarse incluso algunos días después de la suspensión del medicamento si este es de vida media larga. En algunos casos raros, la reexposición al fármaco puede desencadenar el SSJ/NET en cuestión de horas.¹⁰

Los síntomas iniciales son inespecíficos y se presentan de uno a tres días antes del inicio de las lesiones cutáneas en un tercio de los casos. En general, el pródromo está constituido por fiebre, anorexia, malestar general, síntomas del tracto respiratorio superior (rinitis, tos, odinofagia), dolor urente en los ojos, cefalea, mialgias y artralgias. El dolor cutáneo es una característica prominente temprana y la presencia de este síntoma debe alertar al médico de una necrólisis epidérmica incipiente.⁷

A la exploración física, la tríada característica es la erosión de mucosas (oral, conjuntival, nasal, anal y genital), dianas atípicas y denudación cutánea. La dermatosis está caracterizada por manchas eritemato-violáceas de aspecto purpúrico con centro necrótico que dan una imagen de dos anillos concéntricos.¹¹ La piel lesionada es dolorosa al tacto y se desprende

fácilmente ante la mínima fuerza de fricción (signos de Nikolsky y Asboe Hansen positivos), lo que refleja la necrólisis epidérmica. El desprendimiento de la epidermis se hace evidente por la formación de ampollas flácidas, que al romperse dejan áreas de dermis totalmente expuesta. Las zonas afectadas se expanden y coalescen, alcanzando un máximo a los 5-7 días de iniciada la enfermedad.⁷

El 80-97% de los pacientes tiene afección de mucosas (mucositis) y de estos el 93% presenta afección oral, el 78% ocular, el 63% genital y hasta el 66% tiene involucradas las tres. La afección respiratoria y gastrointestinal de las mucosas es rara; sin embargo, cuando la mucosa respiratoria se afecta, puede producirse obstrucción y compromiso ventilatorio. Si la mucosa gastrointestinal se involucra, se manifiesta como una diarrea profusa.⁹

El SSJ y la NET forman parte de un espectro en el que el primero se encuentra en un extremo y la segunda en el otro extremo. Existen muchas clasificaciones, pero la más aceptada es la de Bastiju-Garin *et al.*, que se basa en el porcentaje de superficie corporal desnuda (SCD) para definir los fenotipos clínicos:

- SSJ: 10% de SCD acompañada de máculas purpúricas diseminadas o dianas atípicas.
- Sobreposición SSJ-NET: 10-30% de SCD acompañada de máculas purpúricas diseminadas o dianas atípicas.
- NET: más de 30% de SCD acompañada de máculas purpúricas diseminadas o dianas atípicas.^{7,9}

El espectro SSJ/NET se acompaña de manifestaciones sistémicas como debilidad generalizada, fiebre persistente, dificultad respiratoria temprana hasta en el 25% de los casos, lesión renal aguda y necrosis tubular aguda. El diagnóstico es clínico pero la biopsia de piel es necesaria para apoyar el diagnóstico y descartar otras enfermedades vesículo-ampollosas. La inmunohistoquímica evidencia que en la dermis el infiltrado inflamatorio es por linfocitos T CD4 +, mientras que en la epidermis es por linfocitos T CD8+.¹²

Se recomienda que los pacientes con una SCD de más del 10% sean ingresados a una unidad de pacientes quemados o una unidad de terapia intensiva. Idealmente, el cuarto en el que se encuentren debe tener un control estricto de la humedad ambiental, con una temperatura entre 25 y 28 grados Celsius.⁷

Cualquier fármaco que se considere como el posible causante del cuadro debe ser suspendido. El manejo inicial consiste en medidas de soporte. Se deben establecer dos vías venosas periféricas para reposición hidroelectrolítica, de preferencia colocadas en zonas de piel no afectada. Si el paciente no tolera la vía oral, se recomienda colocar una sonda nasogás-

trica para alimentarlo. Si hay involucro de la función renal, se debe colocar una sonda vesical para mantener monitorizada la producción de orina. El manejo del dolor es importante; se recomienda el uso de morfina. No se recomienda la profilaxis antibiótica, pero sí se recomienda la administración de antibióticos si se identifica un foco infeccioso.⁹ Se deben evitar en la medida de lo posible las fuerzas de fricción para no permitir que la epidermis continúe desprendiéndose.⁷

Los esteroides son la terapia sistémica más empleada. Existen estudios que apoyan su uso y otros que han descrito un aumento de la mortalidad cuando se emplean. Uno de los esquemas recomendados es dexametasona intravenosa a 1.5 mg/kg en pulsos por tres días consecutivos. El uso de inmunoglobulina intravenosa no ha demostrado disminución de la mortalidad. La ciclosporina y los anti-TNF alfa han demostrado buenos resultados en algunos casos; sin embargo, hacen falta más estudios.^{9,13}

Después del ingreso hospitalario, la enfermedad continúa progresando por 4-5 días y entonces entra en una etapa de meseta. Esta fase se asocia con complicaciones que ponen en riesgo la vida como la sepsis. La falla orgánica múltiple es una importante causa de mortalidad. Algunos estudios han reportado que la suspensión temprana del medicamento causante disminuye la mortalidad en un 30%. La curación completa puede tardar de días a semanas.⁹ La mortalidad de la NET es aproximadamente de 30% y para el SSJ de 1-3%.¹⁰

Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos

La reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos, o DRESS por sus siglas en inglés, es una farmacodermia poco predecible, grave, con mortalidad reportada de hasta el 10%. Se distingue de otras reacciones a fármacos porque cursa con involucro sistémico y cutáneo. El riesgo anual de la población general es de una reacción tipo DRESS en 10 000 exposiciones a fármacos.¹⁴

La fisiopatogenia exacta es desconocida. El daño es mediado principalmente por linfocitos T CD8+ activados.¹⁵ En el estudio de Picard *et al.*,¹⁵ los autores encontraron niveles altos de interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa, especialmente en los pacientes con mayor involucro visceral.

Los mecanismos propuestos incluyen anomalías enzimáticas que impiden el metabolismo adecuado del fármaco, provocando almacenamiento de metabolitos, los cuales funcionan como haptenos que al unirse a proteínas endógenas desencadenan la respuesta inmune inflamatoria. Se ha descrito la presencia de un desencadenante viral, principalmente la reactivación

de algún tipo de herpes virus.¹⁶ Esta teoría es apoyada por el hallazgo en estudios de respuesta inmune específica contra el virus de Epstein Barr en estos pacientes.¹⁶

El cuadro clínico inicia en un lapso de dos a seis semanas después de tener la interacción con el fármaco. La presentación clínica es heterogénea. En el periodo prodrómico hay prurito y distermia. Otros autores refieren inicio con fiebre, alteración del estado general y linfadenopatía.¹⁷ El estudio de RegiSCAR refiere la disfagia como manifestación inicial y la linfadenopatía de aparición más tardía, dos días después de la aparición de la dermatosis. La dermatosis es más sugerente de DRESS cuando abarca más del 50% de la superficie corporal total y está asociada a edema facial (de predominio periorbitario y centrofacial), púrpura o descamación. En 30% de los casos la dermatosis puede progresar a una dermatitis exfoliativa y abarca más del 90% de la superficie corporal total. El involucro sistémico incluye alteración hepática, hematológica, renal, pulmonar, cardíaca, neurológica, gastrointestinal y endócrina. El hígado es el órgano afectado con mayor frecuencia, seguido de los riñones y en tercer lugar el pulmón.¹⁸ En el riñón se presenta como nefritis intersticial hasta en 30% de los pacientes. La afección a riñón tiene mayor incidencia cuando el desencadenante es el alopurinol.¹⁹

Las anomalías de laboratorio son leucocitosis con eosinofilia > 700/microlitro, linfocitos atípicos, elevación de la ALT, evidencia de infección por herpes virus 6. La presencia de linfocitos atípicos podría ser un indicador de daño hepático.^{18,19}

El patrón histopatológico de biopsia de piel es espongirosis o vacuolización de interfaz e infiltrado linfocítico perivascular con eosinófilos, linfocitos atípicos. La biopsia de ganglio muestra hiperplasia linfóide benigna o un patrón de pseudolinfoma.²⁰

Los criterios diagnósticos propuestos por el Registro Europeo de Reacciones Adversas Cutáneas (EuroSCAR) son siete. De estos son necesarios la presencia de dermatosis, la sospecha de reacción adversa a fármacos y la necesidad de hospitalización, más tres de los cuatro criterios de manifestaciones sistémicas: fiebre, linfadenopatía de al menos dos sitios, involucro de algún órgano, anomalías hematológicas (linfocitosis, linfopenia, eosinofilia, plaquetopenia).^{17,18}

El manejo debe ser multidisciplinario y debe hacerse en la unidad de cuidados intensivos. Tanto el retiro del fármaco desencadenante como la administración de corticosteroides orales deben ser inmediatos. Debido a la alta morbilidad el umbral para el uso de esteroides orales debe ser bajo. Los corticosteroides orales se deben seguir empleando hasta la normalización de los parámetros de laboratorio; después se inicia reducción de la dosis en un lapso de ocho a 12 semanas.²⁰

El pronóstico es bueno en la mayoría de los pacientes si se establece el tratamiento adecuado. El cuadro suele remitir en seis semanas. Se sugiere monitorizar a estos pacientes en búsqueda de enfermedades autoinmunes. La pancitopenia, la trombocitopenia y el involucro multisistémico se asocian con un mal pronóstico: la mortalidad se ha estimado en un 10% y es la necrosis hepática la causa más frecuente.²¹

Pustulosis exantemática aguda generalizada

La pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP por sus siglas en inglés) es una farmacodermia rara en la población. La incidencia anual reportada es de una a cinco personas por millón por año.²² La mayoría de los casos (hasta un 90%) se asocia con fármacos. Otras causas son infecciones virales, bacterianas o parasitarias²³ y el uso de herbolaria.²⁴ Los fármacos más frecuentemente asociados son los antibióticos (aminopenicilinas, quinolonas, sulfonamidas), seguidos de diltiazem, terbinafina y antimaláricos.

La fisiopatogenia no es del todo conocida. Las teorías más aceptadas plantean una respuesta inmunológica, específica al fármaco, mediada por células T CD4+, T CD8+, más citocinas y quimiocinas.²⁵ La interleucina 8 recluta, activa y favorece la migración de neutrófilos, con la consiguiente formación de la pústula.²⁶ Navarini *et al.* encontraron mutaciones de herencia recesiva en el gen *IL36RN*, el cual codifica al receptor del antagonista de la interleucina 36. Este defecto se ha encontrado en otras dermatosis pustulares,²⁷ lo cual podría explicar la mayor incidencia de pustulosis exantemática aguda en pacientes con historia personal o familiar de psoriasis, según los datos del estudio EuroSCAR. El cuadro clínico inicia horas o días después de la exposición al fármaco. La dermatosis inicia como eritema en cara y pliegues, con progresión rápida a tronco y extremidades. Posteriormente aparecen súbitamente incontables pústulas, no foliculares, estériles, sobre una base eritematoedematosa, con acentuación en pliegues.²⁸ Es frecuente que se acompañe de fiebre y leucocitosis con neutrofilia. La dermatosis se resuelve espontáneamente, dos semanas después del retiro del fármaco, por descamación. Se debe tomar biopsia para distinguir de otras dermatosis pustulosas. La prueba del parche se puede utilizar para encontrar al fármaco culpable. Sin embargo, una prueba negativa no descarta al fármaco.²⁹ Lo más importante para el manejo es el retiro del fármaco desencadenante. El tratamiento es sintomático. Se pueden aplicar esteroides tópicos para favorecer la resolución de la dermatosis. El pronóstico es bueno, dado que es autolimitada. Las complicaciones son excepcionales. La mortalidad reportada es de menos del 2%.³⁰

Reacciones cutáneas adversas a medicamentos no graves

Urticaria

La urticaria se define como la aparición súbita de ronchas, angioedema o ambos.³¹ Puede presentarse en todos los grupos etarios, con una prevalencia a lo largo de la vida de hasta el 20%.¹³ En México la urticaria aguda representa el 5.3% de la consulta dermatológica en un segundo nivel de atención y hasta el 8.6% en un tercer nivel.^{5,8} Las lesiones se originan por activación de los mastocitos cuando un complejo antígeno-anticuerpo (generalmente IgE) se une al receptor de la fracción cristalizada (Fc) en la superficie de estas células. Su activación produce degranulación, síntesis y secreción de citocinas, leucotrienos y prostaglandinas. De los gránulos se liberan histamina, factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, serotonina, proteasas y proteoglicanos que son responsables de la vasodilatación y extravasación de plasma a la dermis. La secreción de citocinas, como la interleucina 1 (IL-1) y el TNF-alfa, activa al endotelio, que a su vez recluta leucocitos. Las prostaglandinas y los leucotrienos contribuyen a la fisiopatología debido a su efecto proinflamatorio.³² La dermatosis puede ser localizada o diseminada, sin haber predisposición por ningún sitio anatómico, y se caracteriza por ronchas eritematosas, elevadas y circunscritas que son muy pruriginosas y duran entre una y 24 horas. La urticaria aguda es autolimitada y el tratamiento es sintomático. El pilar del manejo es evitar el agente desencadenante y el tratamiento farmacológico se basa en antihistamínicos H1 de segunda generación, como la cetirizina, levocetirizina, fexofenadina, loratadina y desloratadina.^{31,32} El pronóstico de la urticaria aguda en general es excelente. La mayoría de los casos presenta resolución en algunos días. Aunque puede ser molesta para el paciente, la urticaria aguda no se asocia a aumento de la mortalidad, a menos que se acompañe de angioedema de las vías aéreas superiores.³²

Exantema morbiliforme

El exantema morbiliforme es la reacción cutánea adversa a medicamentos más frecuente. También es conocida como reacción exantemática a fármacos o exantema maculopapular secundario a fármacos. La incidencia reportada es del 2% en población general.³³ Hay gran cantidad de fármacos que se asocian a este tipo de reacción cutánea. La predisposición genética, una infección viral subclínica, pacientes con algún grado de inmunosupresión o enfermedad autoinmune³⁴ y la polifarmacia incrementan el riesgo de presentar un exantema morbiliforme. Es conse-

cuencia de una reacción de hipersensibilidad tipo IV, mediada por células. Schneider *et al.* proponen que los fármacos de bajo peso molecular (< 1000 D) funcionan como haptenos; mediante uniones covalentes con proteínas forman un antígeno.³⁵ Este es reconocido por células presentadoras de antígenos y posteriormente presentadas en las moléculas de complejo de histocompatibilidad. Otra teoría es que la molécula del fármaco o sus metabolitos pueden activar ciertas células T cuando existe suficiente afinidad por los receptores celulares o por medio de las moléculas del complejo de histocompatibilidad. A esto se le conoce como el concepto *p-i* (término que proviene del inglés *pharmacological interactions of drugs with immune receptors*). Se presenta como una dermatosis difusa, de aparición repentina y progresión gradual, constituida por máculas y pápulas erimatosas. Los signos y síntomas más frecuentes son prurito, discreta eosinofilia y elevación de la temperatura corporal, generalmente sin llegar a fiebre. El periodo de latencia oscila entre cinco y 14 días después del inicio del uso del fármaco. En pacientes previamente sensibilizados se reduce hasta tres o cuatro días. El diagnóstico se realiza por sospecha clínica; lo apoya la aparición del exantema después de la administración de algún fármaco y su posterior resolución al suspenderlo. Las pruebas de laboratorio de rutina no se solicitan, pero se pueden realizar en caso de duda diagnóstica. La biopsia tampoco es necesaria. La histopatología es inespecífica.³⁶

Para el manejo, lo primero es suspender el fármaco desencadenante. El tratamiento es sintomático con esteroides tópicos y antihistamínicos orales en caso de prurito. Es autolimitado. Su máxima extensión se ve a los dos días. El exantema morbiliforme se resuelve por completo en los 15 días posteriores a la suspensión del fármaco.

Novedades en el estudio de las reacciones adversas a medicamentos

Farmacogenómica

La farmacogenética incorpora la bioquímica y la farmacología para lograr la correlación con marcadores fenotípicos, como la toxicidad inducida por fármacos con caracterización genética y estudios con gemelos. La farmacogenómica consiste en estudios de farmacogenética utilizando tecnologías derivadas del Proyecto Genoma Humano.³⁷ Los objetivos de la farmacogenómica son optimizar la eficacia de los medicamentos, minimizar los efectos adversos y facilitar el descubrimiento, desarrollo y aprobación de nuevos fármacos.³⁸

Mecanismos celulares responsables de la autoinmunidad producida por fármacos

La formación de autoanticuerpos o el desarrollo de una enfermedad autoinmune, como el lupus inducido por fármacos, puede ocurrir después de la exposición a ciertos fármacos.³⁹ La autoinmunidad producida por fármacos se ha asociado a ciertos tipos de HLA, como el HLA-DR2, HLA-DR4 y HLA-DR3, además del estado de acetilador lento y el de alelo nulo de C4. La hidralazina y la procainamida alteran la estructura del nucleosoma. Se cree que esta alteración es la responsable de que aumente la inmunogenicidad y por lo tanto se desencadene la producción de autoanticuerpos.⁴⁰ Los mecanismos fisiopatológicos de la autoinmunidad producida por fármacos no están claros. Aunque la producción de autoanticuerpos debido a una pérdida de la autotolerancia ha sido reportada en diversos estudios, estos no son suficientes para causar la enfermedad. De hecho, en muchos casos el retiro del fármaco “culpable” causa remisión de la enfermedad, pero los títulos altos de autoanticuerpos pueden persistir por mucho tiempo.⁴¹

Reacciones cutáneas adversas a medicamentos y microRNA

Los microRNA (miRNA) son pequeños RNA de 22 nucleótidos que no codifican proteínas. Los miRNA generalmente se unen a secuencias complementarias en el extremo 3' de regiones no traducidas de los RNA mensajeros e inhiben su expresión. Los miRNA están involucrados en la respuesta inmune, en el desarrollo y la diferenciación celular, la organogénesis, el control del crecimiento y la apoptosis. Ichihara *et al.* llevaron a cabo un estudio en pacientes con severas reacciones adversas a fármacos e identificaron que la expresión de miR-18a-5p se correlacionaba con la gravedad de la RCM, así como su asociación con la apoptosis de los queratinocitos.⁴²

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- World Health Organization (WHO). Technical Report Series No 498: International Drug Monitoring, The Role of National Centers. Geneva, Switzerland: WHO; 1972.
- Wintroub BU, Stern R. Cutaneous drug reactions: pathogenesis and clinical classification. *J Am Acad Dermatol.* 1985 Aug;13(2 Pt 1):167-79.
- Nayak S, Achariya B. Adverse cutaneous drug reaction. *Indian J Dermatol.* 2008;53(1):2-8.
- Qayoom S, Bisati S, Mazoor S, Sameem F, Khan K. Adverse cutaneous drug reactions—a clinodemographic study in tertiary care teaching hospital of the Kashmir Valley, India. *Arch Iran Med.* 2015 Apr;18(4):228-33.
- Hernández-Salazar A, Vega-Memije E, Hojyo-Tomoka MT. Epidemiología de las reacciones cutáneas adversas a fármacos, en el Servicio de Dermatología del Hospital General Dr Manuel Gea González. *Dermatología Rev Mex.* 2011;55(6):327-33. Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/derrevmex/rmd-2011/rmd116b.pdf>
- Sharma VK, Sethuraman GG. Adverse cutaneous reactions to drugs: an overview. *J Postgrad Med.* 1996 Jan-Mar;42(1):15-22.
- Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, Exton LS, Lee HY, Dart JK, et al. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2016 Jun;69(6):e119-e153.
- Charli-Joseph Y, Cruz-Fuentes C, Orozco-Topete R. Incidence of adverse cutaneous drug reactions in a Mexican sample: an exploratory study on their association to tumour necrosis factor alpha TNF2 allele. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009 Jul;23(7):788-92.
- odiuk-Gad RP, Chung WH, Valeyrie-Allanore L, Shear NH. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Update. *Am J Clin Dermatol.* 2015 Dec;16(6):475-93.
- Knowles S, Shear N. Clinical risk management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis spectrum. *Dermatol Ther.* 2009 Sep-Oct;22(5):441-51.
- Schwartz R, McDonough P, Lee B. Toxic epidermal necrolysis. Part I. Introduction, history, classification, clinical features, systemic manifestations, etiology, and immunopathogenesis. *J Am Acad Dermatol.* 2013 Aug;69(2):173.e1-13; quiz 185-6.
- Clonje E, Brenn T, Lazar A, McKee PH. McKee's Pathology of the Skin with Clinical correlations. 4th ed. USA: Elsevier; 2012.
- Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau J, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Jan;58(1):33-40.
- Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudophoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg.* 1996; 15:250-7.
- Picard D, Janela B, Descamps V, D'Incan M, Courville P, Jacquot S, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a multiorgan antiviral T cell response. *Sci Transl Med.* 2010; 2:46ra62.
- Tohyama M, Hashimoto K, Yasukawa M, Kimura H, Horikawa T, Nakajima K, et al. Association of human

- herpesvirus 6 reactivation with the flaring and severity of drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol*. 2007;157:934.
17. 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; 169:1071.
 18. Lin IC, Yang HC, Strong C, Yang CW, Cho YT, Chen KL, et al. Liver injury in patients with DRESS: A clinical study of 72 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2015; 72:984.
 19. Chen YC, Chang CY, Cho YT. Long-term sequelae of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective cohort study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68(3):459-65.
 20. Chi MH, Hui RC, Yang CH, Lin JY, Lin YT, Ho HC, et al. Histopathological analysis and clinical correlation of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Br J Dermatol*. 2014 Apr;170 (4):866-73.
 21. Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study of 60 cases. *Arch Dermatol*. 2010 Dec;146(12):1373-9.
 22. Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JN, Naldi L, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol*. 2007 Nov;157(5):989-96.
 23. Roujeau JC, Bioulac-Sage P, Bourseau C, Guillaume JC, Bernard P, Lok C, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis. Analysis of 63 cases. *Arch Dermatol*. 1991;127:1333-8.
 24. Birnie AJ, Littlewood SM. Acute generalized exanthematous pustulosis does not always have a drug-related cause. *Br J Dermatol*. 2008 Aug;159(2):492-3.
 25. Kabashima R, Sugita K, Sawada Y, Hino R, Nakamura M, Tokura Y. Increased circulating Th17 frequencies and serum IL-22 levels in patients with acute generalized exanthematous pustulosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011 Apr;25(4):485-8.
 26. Schmid S, Kuechler PC, Britschgi M, Steiner UC, Yawalkar N, Limat A, et al. Acute generalized exanthematous pustulosis: role of cytotoxic T cells in pustule formation. *Am J Pathol*. 2002 Dec;161(6): 2079-86.
 27. Navarini AA, Simpson MA, Borradori L, Yawalkar N, Schlapbach C. Homozygous missense mutation in IL36RN in generalized pustular dermatosis with intraoral involvement compatible with both AGEF and generalized pustular psoriasis. *JAMA Dermatol*. 2015 Apr;151(4):452-3.
 28. Speeckaert MM, Speeckaert R, Lambert J, Brochez L. Acute generalized exanthematous pustulosis: an overview of the clinical, immunological and diagnostic concepts. *Eur J Dermatol*. 2010 Jul-Aug;20(4):425-33.
 29. Friedmann PS, Ardern-Jones M. Patch testing in drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2010 Aug;10(4):291-6.
 30. Meneses MS, Copparoni C, Samper A, Mendez D, Valdemoros P. Pustulosis exantemática aguda generalizada: Presentación de un caso y revisión de la literatura. *Rev Argent Dermatol*. [Internet]. 2012 Mar;93(1). Disponible en http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851300X2012000100002&lng=es [Consultado el 11 de septiembre de 2016].
 31. Zuberbier T, Aberer W, Asero R, Bindslev-Jensen C, Brzoza Z, Canonica GW, et al. The EAACI/GA-2LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis, and management of urticaria: the 2013 revision and update. *Allergy*. 2014; 69: 868-87.
 32. Hennino A, Bérard F, Guillot I, Saad N, Rozières A, Nicolas JF. Pathophysiology of Urticaria. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2006 Feb;30(1):3-11.
 33. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA*. 1986 Dec 26;256(24):3358-63.
 34. Spoerl D, Scherer K, Tyndall A. Aspects of allergy in rheumatology. *Clin Exp Rheumatol*. 2011 May-Jun;29(3):560-6.
 35. Schneider CH, De Weck AL. A new chemical aspect of penicillin allergy: the direct reaction of penicillin with epsilon-amino-groups. *Nature*. 1965 Oct 2;208 (5005):57-9.
 36. Justiniano H, Berlingeri-Ramos AC, Sánchez JL. Pattern analysis of drug-induced skin diseases. *Am J Dermatopathol*. 2008 Aug;30(4):352-69.
 37. Pincelli C, Pignatti M, Borroni R. Pharmacogenomics in dermatology: from susceptibility genes to personalized therapy. *Exp Dermatol*. 2009 Apr;18(4): 337-49.
 38. Pincelli C, Pignatti M, Borroni R. Pharmacogenomics in dermatology: from susceptibility genes to personalized therapy. *Exp Dermatol*. 2009 Apr;18(4): 337-49.
 39. Mongey AB, Hess E. Drug insight: autoimmune effects of medications-what's new? *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2008 Mar;4(3):136-44.
 40. Dedeoglu F. Drug-induced autoimmunity. *Curr Opin Rheumatol*. 2009 Sep;21(5):547-51.
 41. Xiao X, Chang C. Diagnosis and classification of drug-induced autoimmunity (DIA). *J Autoimmun*. 2014 Feb-Mar;48-49:66-72.
 42. Ichihara A, Wang Z, Jinnin M, Izuno Y, Shimozono N, Yamane K, et al. Upregulation of miR-18a-5p contributes to epidermal necrolysis in severe drug eruptions. *J Allergy Clin Immunol*. 2014 Apr;133(4): 1065-74.