

<https://doi.org/10.24245/drm/bmu.v68i3.9771>

# Prevalencia y caracterización de las reacciones cutáneas graves por medicamentos en pacientes hospitalizados en dos centros hospitalarios de Bogotá, 2010-2020

*Prevalence and characterization of severe cutaneous adverse reactions to medications in hospitalized patients at two hospitals centers in Bogota, 2010-2020.*

María Paula Tamara Gutiérrez,<sup>1</sup> Mauricio Torres Pradilla,<sup>2</sup> Mónica Maya Gómez,<sup>3</sup> Isabel Herazo Aguirre,<sup>3</sup> María Camila Toscano Madero<sup>3</sup>

## Resumen

**OBJETIVO:** Determinar la prevalencia de las reacciones cutáneas graves a medicamentos en pacientes hospitalizados en dos centros hospitalarios de Bogotá, Colombia.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio observacional retrospectivo, efectuado en dos centros hospitalarios en Bogotá, Colombia, entre 2010 y 2020 de pacientes con diagnóstico de reacciones cutáneas graves a medicamentos recolectados a través de la búsqueda de historias clínicas.

**RESULTADOS:** Se encontraron 42 casos con media de edad de 40.8 años y predominio de hombres. La pustulosis exantemática generalizada aguda fue la reacción más frecuente reportada en 15 pacientes, seguida del síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos y síntomas sistémicos (síndrome DRESS): 11, el síndrome de Stevens-Johnson: 7, la necrólisis epidérmica tóxica: 5 y el exantema fijo medicamentoso ampuloso: 4. Los principales medicamentos desencadenantes fueron los antibióticos en 19 casos y los anticonvulsivos en 9. El principal tratamiento recibido fueron los corticosteroides sistémicos en 26 pacientes. Tres pacientes fallecieron.

**CONCLUSIONES:** Se espera que en el futuro se cuente con estudios de farmacogenética que determinen la susceptibilidad en Colombia a los diferentes medicamentos.

**PALABRAS CLAVE:** Síndrome de Stevens-Johnson; necrólisis epidérmica toxica; pustulosis exantemática generalizada aguda; Colombia.

## Abstract

**OBJECTIVE:** To determine the prevalence of severe cutaneous adverse reactions to medications in hospitalized patients of two hospitals of Bogota, Colombia.

**MATERIALS AND METHODS:** An exploratory cross-sectional observational study conducted in two hospitals in Bogota, Colombia, from 2010 to 2020 of patients diagnosed with severe cutaneous adverse reactions to medications collected by reviewing medical records.

**RESULTS:** A total of 42 cases were found with a mean age of 40.8 years and a male predominance. The acute generalized exanthematous pustulosis was the most frequently reported reaction in 15 patients, followed by drug-induced hypersensitivity syndrome

<sup>1</sup> Dermatóloga. Profesora asociada al servicio de Dermatología.

<sup>2</sup> Dermatólogo pediatra. Profesor asociado al servicio de Dermatología.

<sup>3</sup> Residentes de Dermatología. Hospital de San José, Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud, Bogotá DC, Colombia.

**Recibido:** mayo 2023

**Aceptado:** agosto 2023

## Correspondencia

María Paula Tamara Gutiérrez  
mpgutierrez1@fucs.salud.edu.co

## Este artículo debe citarse como:

Tamara-Gutiérrez MP, Torres-Pradilla M, Maya-Gómez M, Herazo-Aguirre I, Toscano-Madero MC. Prevalencia y caracterización de las reacciones cutáneas graves por medicamentos en pacientes hospitalizados en dos centros hospitalarios de Bogotá, 2010-2020. Dermatol Rev Mex 2024; 68 (3): 293-305.

(DRESS syndrome): 11, Stevens-Johnson syndrome: 7, toxic epidermal necrolysis: 5 and generalized bullous fixed pigmented erythema: 4. The main triggering drugs were antibiotics in 19 cases and anticonvulsants in 9. Systemic corticosteroids were the main treatment received by 26 patients. Three patients died.

**CONCLUSIONS:** Future pharmacogenetic studies are needed to determine susceptibility to different drugs in the Colombian population.

**KEYWORDS:** Stevens-Johnson syndrome; Toxic epidermal necrolysis; Acute generalized exanthematous pustulosis; Fixed bullous drug eruption; Colombia.

## ANTECEDENTES

La prescripción de medicamentos está en aumento y, por ende, las reacciones adversas asociadas. La piel es un órgano clave y muestra gran heterogeneidad en la manifestación clínica, desde casos leves a severos, que incluyen el síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos y síntomas sistémicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, la pustulosis exantemática generalizada aguda y el exantema fijo medicamentoso ampuloso.<sup>1</sup>

Las reacciones cutáneas graves a medicamentos suponen gran morbilidad y mortalidad, altos costos y un desafío para el personal médico<sup>2</sup> y se han vinculado principalmente con ciertos grupos farmacológicos, como los antibióticos, antiepilépticos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs).<sup>3</sup> Se ha documentado una mayor aparición en el ámbito hospitalario con una prevalencia global del 5 al 8%.<sup>4</sup>

Existen factores de riesgo conocidos desde medioambientales hasta genéticos, asociados con las reacciones cutáneas graves a medicamentos. Esto incluye la infección por VIH, alelos HLA específicos (por ejemplo, abacavir y el

HLA-B\* 57:01 con Stevens-Johnson en población asiática), entre otros.<sup>2</sup>

En la actualidad, es cada vez más relevante el estudio de la susceptibilidad genética en relación con la aparición de reacciones cutáneas graves a medicamentos porque los diferentes alelos podrían ser específicos para diferentes fármacos, en diferentes etnias y en ciertos fenotipos.<sup>5</sup> La población latinoamericana ha sido subrepresentada en los estudios genómicos de susceptibilidad a medicamentos.<sup>6</sup>

En Colombia son escasos los registros epidemiológicos y clínicos en relación con esta enfermedad. Sólo se halló un estudio observacional, efectuado en Medellín en 2007-2009, que evaluó las características de pacientes hospitalizados con toxicodermias, incluidas las formas leves.<sup>7</sup> No obstante, debido a que el estudio sólo duró 2 años y consideró todas las toxicodermias, es fundamental caracterizar específicamente las formas graves.

Por tanto, se necesita un sistema de farmacovigilancia de las toxicodermias graves que tienen un alto costo y carga de enfermedad, lo que las convierte en afecciones prioritarias en salud pública. Conocer las características sociodemográficas y

clínicas de los pacientes con reacciones cutáneas graves a medicamentos permitiría prevenir nuevos eventos y mejorar el diagnóstico temprano y el tratamiento oportuno, lo que disminuirá los costos y evitará desenlaces mortales.

El objetivo del estudio es describir la prevalencia de las reacciones cutáneas graves a medicamentos en pacientes hospitalizados en dos centros hospitalarios de Bogotá entre 2010 y 2020.

Los objetivos secundarios son describir las características sociodemográficas y clínicas de la población de estudio en relación con cada tipo de reacción, determinar la mortalidad en el grupo de estudio causada por reacciones cutáneas graves a medicamentos, así como la frecuencia de admisiones a la unidad de cuidados intensivos y la duración de la estancia hospitalaria. Identificar los medicamentos más comúnmente vinculados con las reacciones cutáneas graves a medicamentos, los órganos afectados más comúnmente y las secuelas más frecuentes.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo, efectuado en pacientes con diagnóstico de reacciones cutáneas graves adversas a medicamentos (síndrome DRESS, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda, el exantema fijo medicamentoso ampolloso) en el Hospital San José y Hospital San José Infantil de Bogotá, Colombia, del 30 de junio de 2010 al 31 de mayo de 2020.

Los datos clínicos se obtuvieron a partir de la información registrada en las historias clínicas y las variables utilizadas fueron sexo, edad, estrato socioeconómico, tipo de reacción cutánea grave a medicamentos, antecedentes, medicamentos implicados, constantes vitales, paraclínicos, daño orgánico, complicaciones, secuelas, estancia hospitalaria o mortalidad. Entre los antecedentes registrados se incluyeron

antecedentes patológicos personales del paciente, terapia de reemplazo renal previo al ingreso, neoplasia preexistente y el antecedente personal de reacción medicamentosa.

En cuanto a la administración de medicamentos, se definieron la cantidad de medicamentos que estaba tomando diariamente el paciente, el medicamento causal de la reacción medicamentosa, la temporalidad entre la administración del medicamento y la aparición de la reacción, el tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el retiro del medicamento y el tratamiento sistémico recibido durante la evolución de la enfermedad. La prevalencia se calculó como el número total de personas con reacciones medicamentosas graves sobre la cantidad total de toxicodermias (incluidas las no graves) de pacientes hospitalizados en ambos hospitales diagnosticados por el servicio de Dermatología.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes adultos y niños de nacionalidad colombiana con diagnóstico de alguna reacción medicamentosa grave registradas en las historias clínicas con los códigos CIE10 L270, L271, L508, L509 y L512. Se excluyeron las pacientes embarazadas, los sujetos con historias clínicas con menos de la mitad de la información requerida y aquellos sin valoración por el servicio de Dermatología.

Los datos se registraron posteriormente en planillas de Microsoft Excel y los análisis estadísticos se llevaron a cabo en el programa estadístico Stata versión 15.1 Copyright 1985-2017 StataCorp LLC y en la interfaz de R studio. La descripción de las variables cualitativas se realizó mediante el uso de frecuencias absolutas y relativas y para las variables cuantitativas se utilizaron medidas de tendencia central y de dispersión, según la distribución de los datos. Para las variables con distribución normal se usó la media y desviación estándar, en caso contrario, la mediana y el rango intercuartílico.

Para determinar diferencias estadísticamente significativas entre las variables categóricas se usó la prueba de  $\chi^2$  o de Fisher. Para analizar las variables cuantitativas dependientes en relación con variables cualitativas independientes, se implementó la prueba de Kruskal para comparar varios grupos.

## RESULTADOS

En el periodo de estudio 42 pacientes se diagnosticaron con reacciones cutáneas medicamentosas graves, con prevalencia del 4% (42/978). La media de edad al diagnóstico fue de  $40.8 \pm 3.30$  años con intervalo de 2-93 años; fueron ligeramente más frecuentes en hombres (22/42). Entre los principales antecedentes personales, la mayoría de los pacientes no tenían antecedentes de importancia (13/42), 9 pacientes eran hipertensos, 8 tenían diagnóstico de epilepsia, 5 enfermedad renal crónica, 2 de éstos recibían terapia de reemplazo renal y 3 padecían diabetes mellitus. Asimismo, 3 pacientes tenían diagnóstico de neoplasia sólida (2 de éstos en estadio IV) y 3 de neoplasia hematológica.

Se encontró que la mayoría tomaba entre uno y dos medicamentos (20/42) previo a la reacción medicamentosa, 16 tenían polifarmacia (definida como 3 o más medicamentos), con un máximo de 13 medicamentos en un paciente.

### Cuadro 1

En 8 pacientes se reportó el antecedente de alergias a medicamentos, 6 habían tenido alergias a antibióticos (amoxicilina, ampicilina, ciprofloxacino, penicilina [ $n = 2$ ] y vancomicina), 1 a propanolol y 2 a analgésicos. Sólo hubo 2 pacientes con antecedente de reacciones medicamentosas severas, una por pustulosis exantemática generalizada aguda y otra por síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos.

La reacción medicamentosa más frecuente fue la pustulosis exantemática aguda generalizada, seguida del síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (**Figura 1**); sólo 6 eran mayores de 65 años (3 tenían síndrome de Stevens-Johnson, 2 síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos y 1 exantema fijo medicamentoso ampolloso). Asimismo, 6 pacientes tenían menos de 18 años, de éstos, 3 tuvieron diagnóstico de pustulosis exantemática generalizada aguda, 2 de síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos y 1 de necrólisis epidérmica tóxica; 37 pacientes requirieron hospitalización, con mediana de estancia de 5 días (RIQ 2-8) y un tiempo máximo de 21 días, incluidos 7 pacientes con estancia en cuidados intensivos (7/42).

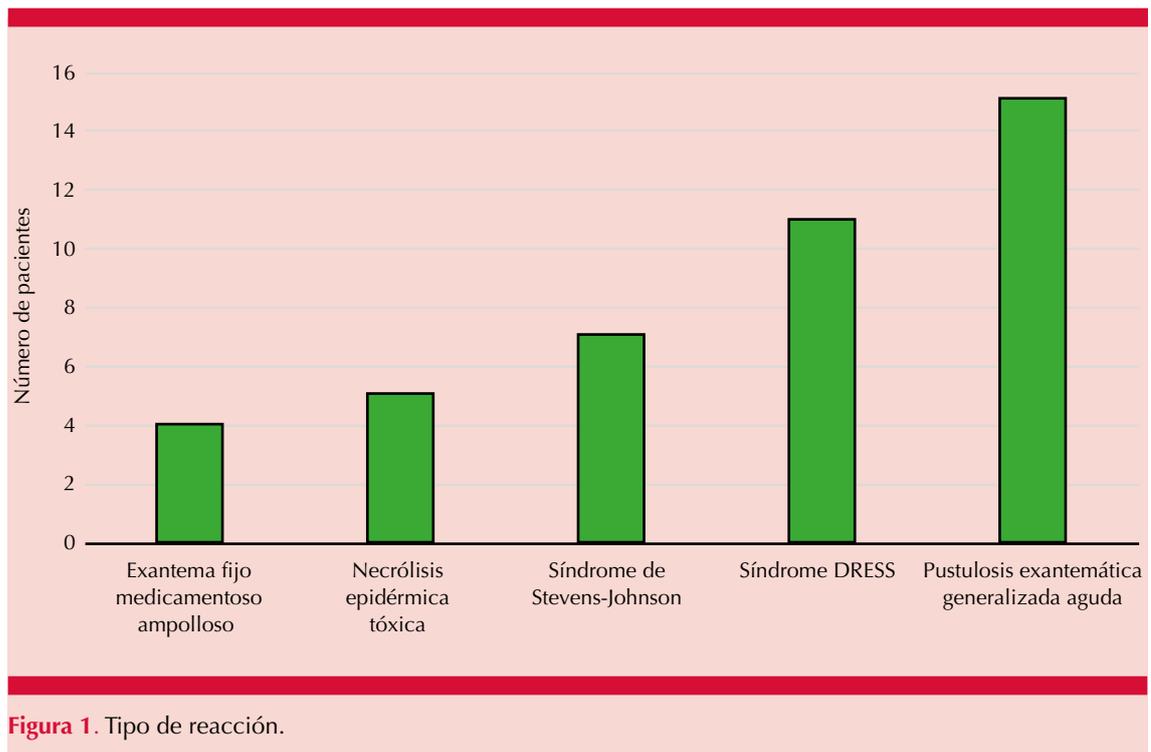
Entre los medicamentos causales los principales fueron los antibióticos (19/42), seguidos de los anticonvulsivos (9/42), analgésicos (4/42), anti-

**Cuadro 1.** Caracterización demográfica y datos clínicos de los pacientes ( $n = 42$ ) (continúa en la siguiente página)

	Síndrome de Stevens-Johnson $n = 7$	Necrólisis epidérmica tóxica $n = 5$	Síndrome DRESS $n = 11$	Pustulosis exantemática generalizada aguda $n = 15$	Exantema fijo medicamentoso ampolloso $n = 4$
<b>Edad media <math>\pm</math> DE (núm. = 42)</b>	53.1 $\pm$ 21.53	25.8 $\pm$ 11.51	44.8 $\pm$ 24.86	32.3 $\pm$ 12.93	59 $\pm$ 26.96
<b>Sexo (n = 42)</b>					
Mujer	3	1	5	8	3
Hombre	4	4	6	7	1

**Cuadro 1.** Caracterización demográfica y datos clínicos de los pacientes (n = 42) (continuación)

	Síndrome de Stevens-Johnson n = 7	Necrólisis epidérmica tóxica n = 5	Síndrome DRESS n = 11	Pustulosis exantemática generalizada aguda n = 15	Exantema fijo medicamentoso ampolloso n = 4
<b>Cantidad de medicamentos (n = 37)</b>					
1	-	3	4	2	-
2	2	2	2	3	2
3	2	-	1	3	-
Más de 3	2	-	3	4	1
Desconocido	1	-	1	3	1
<b>Antecedente de alergia a medicamento (n = 42)</b>					
Sí	1	0	2	4	1
No	6	5	9	11	3
<b>Antecedentes personales (n = 42)</b>					
Hipertensión arterial	1	-	4	2	2
Epilepsia	-	1	3	3	1
Hipotiroidismo	2	-	1	-	1
Enfermedad renal crónica	1	-	1	2	-
Diabetes mellitus	1	-	1	-	1
Enfermedad arterial periférica	1	-	1	-	-
Esclerodermia	1	-	-	-	-
Enfermedad coronaria	1	-	-	-	-
Osteomielitis crónica	1	-	-	1	-
VIH	2	-	-	-	-
EPOC	1	-	1	-	1
Gastritis	-	-	-	-	1
Vértigo	-	-	-	1	-
Psoriasis	-	-	-	-	1
Meduloblastoma resecao	-	1	-	-	-
Lupus eritematoso sistémico/síndrome antifosfolípídico	-	-	-	1	-
Cáncer de mama metastásico	-	-	1	-	-
Meningioma	-	-	-	1	-
Adenocarcinoma de pulmón metastásico	-	-	1	-	-
Leucemia linfoblástica aguda	-	-	-	-	-
Linfoma de Hodgkin	-	1	1	-	-
Mielofibrosis	-	-	-	-	1
Sin antecedentes	-	2	2	9	1



virales (2/42) y en 8/42 pacientes no se conoció este dato. Con respecto al fármaco causal y el tipo de reacción se encontró que en el síndrome de Stevens-Johnson el medicamento causal más importante fueron los antibióticos, incluidos antivirales (4/7).

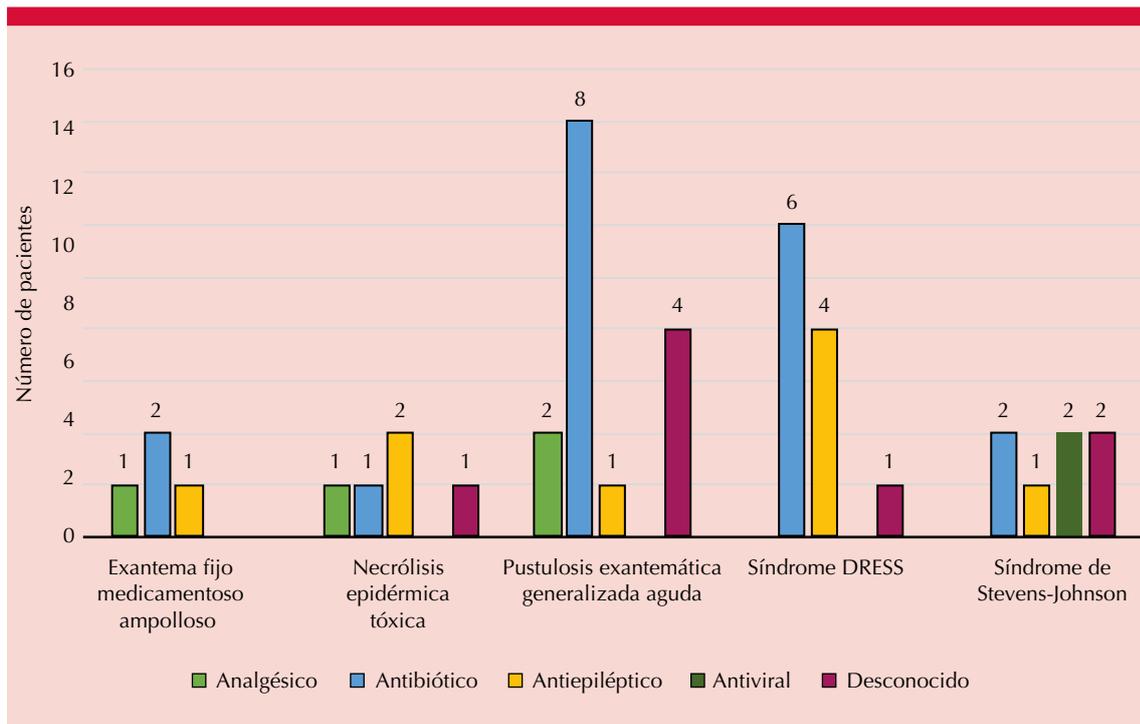
En la necrólisis epidérmica tóxica, los antiepilépticos carbamazepina y fenitoína fueron los causantes en 2 pacientes. En el síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos, en la pustulosis exantemática generalizada aguda y en el exantema fijo medicamentoso ampuloso los antibióticos fueron la causa más frecuente en 6/11, 8/15 y 2/4, respectivamente (**Cuadro 2 y Figura 2**). En la población pediátrica los antibióticos (n = 3) y los anticonvulsivos (n = 3) fueron los medicamentos desencadenantes, incluida la amoxicilina en 3 casos, la carbamazepina en 2 pacientes y la lamotrigina en 1 caso.

La mediana de días desde el inicio del medicamento hasta la aparición de la reacción medicamentosa fue de 7.1 días (RIQ 2.5-15), con 46 días como la cantidad más alta de exposición al fármaco hasta la aparición de lesiones cutáneas en un paciente con síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos (**Figura 3**). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre la estancia en la unidad de cuidados intensivos y el tipo de medicamento causal; sin embargo, fue más frecuente con los antiepilépticos. Tampoco se encontraron diferencias entre la cantidad de medicamentos, el tiempo de inicio de los síntomas hasta la retirada del medicamento o el inicio del fármaco hasta el inicio de síntomas (temporalidad) y el tipo de reacción. **Figura 3**

En la mayoría de los pacientes se retiró el medicamento en el primer día de aparición de los

**Cuadro 2.** Tipo de medicamento implicado en relación con el tipo de reacción

Síndrome de Stevens-Johnson (7)	<b>Antiepiléptico:</b> fenitoína (1) <b>Antibiótico:</b> vancomicina (1), vancomicina-piperacilina tazobactam (1) <b>Antiviral:</b> nevirapina (1), lamivudina más zidovudina y nevirapina (1) <b>Desconocido</b> (2)
Necrólisis epidérmica tóxica (5)	<b>Antiepiléptico:</b> carbamazepina (1), fenitoína (1) <b>Antibiótico:</b> cefepima-clindamicina (1) <b>Analgésico:</b> ibuprofeno (1) <b>Desconocido</b> (1)
Síndrome DRESS (11)	<b>Antiepiléptico:</b> fenitoína (2), lamotrigina (1), carbamazepina (1) <b>Antibiótico:</b> trimetoprima-sulfametoxazol (1), ampicilina-ceftriaxona-vancomicina (1), vancomicina (1) cefepima-caspofungina-albendazol (1), ceftriaxona (1), piperacilina-tazobactam (1) <b>Desconocido</b> (1)
Pustulosis exantemática generalizada aguda (15)	<b>Antiepiléptico:</b> fenitoína (1) <b>Antibiótico:</b> amoxicilina (3), clindamicina (1), piperacilina-tazobactam (1), ertapenem (1), metronidazol-ivermectina (1), antibiótico no especificado (1) <b>Analgésico:</b> diclofenaco (1), antigripal (acetaminofén más fenilefrina) (1) <b>Desconocido</b> (4)
Exantema fijo medicamentoso ampolloso (4)	<b>Antiepiléptico:</b> ácido valproico (1) <b>Antibiótico:</b> trimetoprima-sulfametoxazol (1), meropenem-linezolid-anfotericina b (1) <b>Analgésico:</b> metocarbamol (1)



**Figura 2.** Tipo de medicamento implicado según el tipo de reacción.

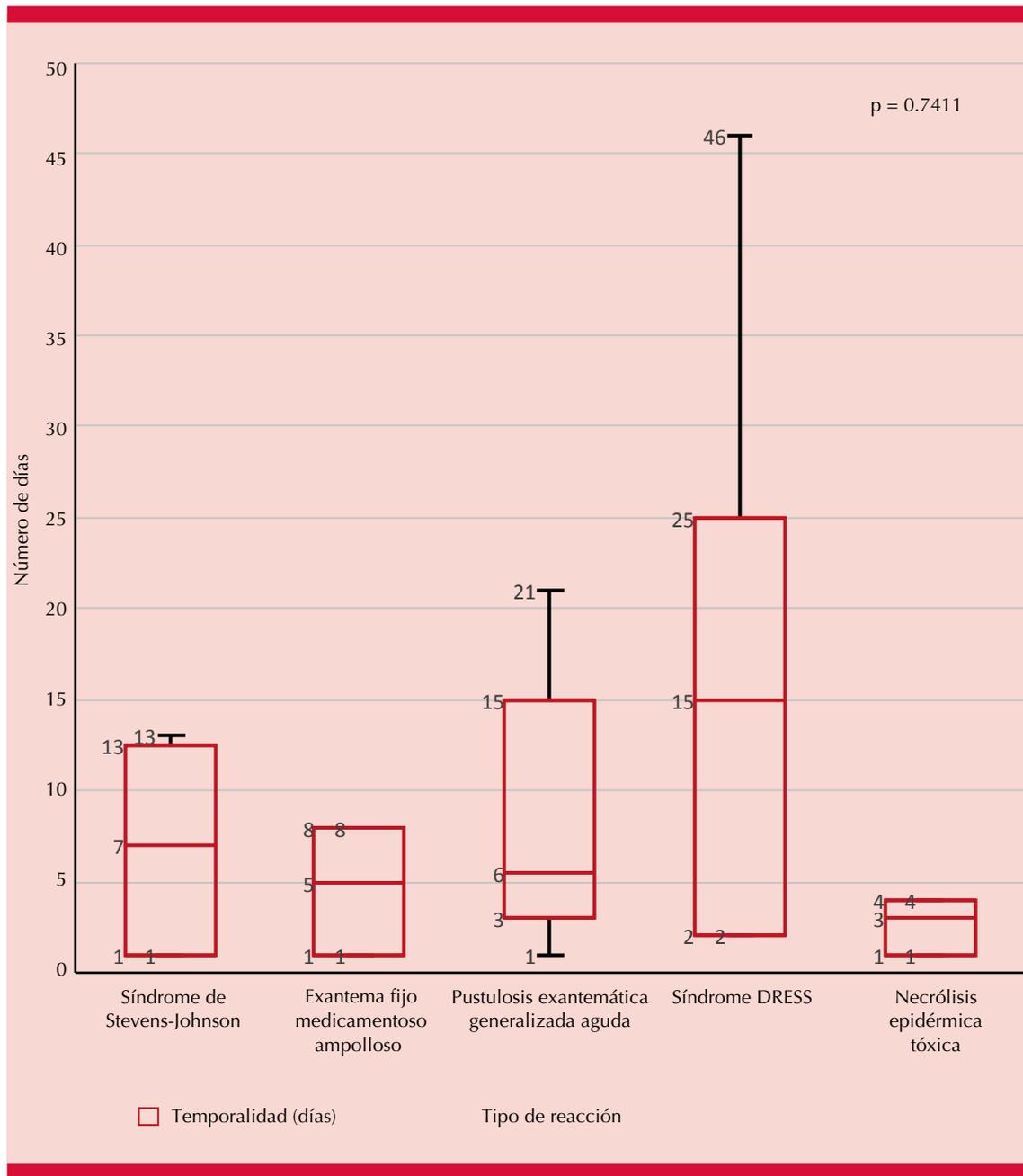


Figura 3. Tiempo de inicio de los síntomas y tipo de reacción.

síntomas (13/25), con mediana de 1 día (RIQ 1.5); sin embargo, el mayor tiempo en días desde el inicio de las lesiones hasta la retirada del tratamiento fue de 20 días (2/25) y en 17 pacientes no se especificó ni se documentó este dato en la historia clínica.

Con respecto a los estudios de laboratorio, 19/42 pacientes tuvieron leucocitosis, en 9/31 pacientes se documentó eosinofilia, más comúnmente en el síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos ( $p = 0.0012$ ); en 16/38 la transaminitis fue más frecuente en el síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos, seguida por la necrólisis epidérmica tóxica y con menos frecuencia en la pustulosis exantemática generalizada aguda ( $p = 0.005$ ) y en 4/38 pacientes se documentó elevación de la creatinina. Además, 4 pacientes con diagnóstico de necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson mostraron disminución del bicarbonato ( $p=0.045$ ) y 2 pacientes (uno con necrólisis epidérmica tóxica y uno con síndrome de Stevens-Johnson) elevación de glucemia mayor de 255 mg/dL.

La pustulosis exantemática generalizada aguda y el síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos fueron las reacciones que con menor frecuencia mostraron elevación de la frecuencia cardíaca  $> 120$  lpm ( $p = 0.00023$ ). Dos pacientes tuvieron secuelas, un paciente conjuntivitis y otro afectación de la vía genitourinaria.

En relación con el tratamiento, la mayoría de los pacientes (26/42) recibieron esteroides sistémicos, seguidos de tratamiento sintomático con antihistamínico, cuidado de barrera o esteroide tópico en 13/42 pacientes y 4 pacientes recibieron inmunoglobulina IV (IgIV). Tres pacientes requirieron tratamiento adicional con ciclosporina y dos con esteroide sistémico. **Cuadro 3**

Por último, se documentó una mortalidad de 3/42 pacientes, los tres tenían diagnóstico

de necrólisis epidérmica tóxica. De estos pacientes, en uno de ellos no se registraron los antecedentes y dos recibían anticonvulsivos (carbamazepina y fenitoína), uno de éstos era un niño. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de reacción y la mortalidad ( $p = 0.0024$ ).

## DISCUSIÓN

Las reacciones cutáneas graves a medicamentos tienen baja incidencia y pueden llegar a tener complicaciones y consecuencias potencialmente fatales. Se han descrito frecuencias globales de 0.4-1.2 casos/millón de habitantes por año; sin embargo, estas cifras varían de acuerdo con el tipo de reacción, el grupo étnico e incluso con el tipo de medicamento asociado con la reacción.<sup>5</sup>

En países en desarrollo se describen prevalencias de reacciones cutáneas medicamentosas graves del 2 al 5%, que es concordante con lo evidenciado en esta investigación (4%).<sup>5</sup> Se han reportado mayores tasas de incidencia en población del este asiático.<sup>5</sup> En pacientes tratados con antiepilépticos, se estima una incidencia del síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica de 2 casos/millón de habitantes por año, mientras que del síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos es de 1 por cada 1000 a 10,000 pacientes.<sup>2</sup>

En la población pediátrica, un estudio efectuado en un hospital de Cotonou que evaluó las reacciones medicamentosas cutáneas graves durante 10 años encontró que el 47.3% de los casos correspondieron a niños,<sup>8</sup> lo que difiere de este estudio, en el que sólo el 14% de los pacientes eran niños.

En la bibliografía no se reportan diferencias significativas entre sexos, al igual que en los hallazgos de este estudio.<sup>9</sup> Asimismo, los pacientes con edades entre 40.8 y 56 años, con edad media de 40.8 años, se han descrito como la población

**Cuadro 3.** Tratamiento según el tipo de reacción

	Síndrome de Stevens-Johnson n = 7	Necrólisis epidérmica tóxica n = 5	Síndrome DRESS n = 11	Pustulosis exantemática generalizada aguda n = 15	Exantema fijo medicamentoso ampolloso n = 4
Sólo corticoesteroides	1	1	10	8	2
IVIG	-	2	-	-	-
IVIG más corticosteroides	1	1	-	-	-
Ciclosporina	1	-	-	-	-
Corticosteroide más ciclosporina	1	1	-	-	-
Otros (antihistamínicos, cuidado de barrera, esteroide tópico)	3	-	1	7	2

más propensa a manifestar reacciones medicamentosas, lo que es muy similar a lo evidenciado en este estudio.<sup>10,11,12</sup>

El estudio RACGRAD, que fue el primer estudio descriptivo de corte transversal, multicéntrico, en caracterizar pacientes con reacciones severas a medicamentos en Latinoamérica, evidenció que la reacción más frecuente fue el síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos en un 60% de los casos, seguido de un 17.1% que padecieron necrólisis epidérmica tóxica, el 8.5% pustulosis exantemática generalizada aguda, el 7.1% síndrome de Stevens-Johnson y el 5.7% otras.<sup>13</sup> En este estudio la reacción severa medicamentosa más frecuente fue la pustulosis exantemática generalizada aguda, seguida del síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos. Lo anterior contrasta con lo evidenciado en poblaciones asiáticas y europeas, en las que la principal reacción es el síndrome de Stevens-Johnson.<sup>14</sup>

Con respecto a la población pediátrica, un estudio multicéntrico efectuado en Turquía encontró que el síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica fue la reacción más frecuente (60.4%), seguido del síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos (27.6%) y la pustulosis exantemática generalizada aguda

(12%),<sup>15</sup> lo que difiere de lo encontrado en este estudio en el que la pustulosis exantemática generalizada aguda fue la reacción más frecuente.

En cuanto al fármaco causal, en la bibliografía se han descrito los antibióticos como el grupo más frecuente en niños y en adultos. Hea Lin y colaboradores y Li y su grupo reportaron a los antibióticos como los principales agentes etiológicos en un 44.7 y 29.5% de los casos, seguidos por los antiepilépticos en un 19.1 y 24.1%, respectivamente, en la población pediátrica y en adultos.<sup>16,17</sup> Lo anterior se relaciona con los hallazgos de este estudio en adultos; no obstante, en los niños la mitad de las reacciones se desencadenaron por antibióticos y la otra mitad por antiepilépticos. Por otro lado, en el estudio RACGRAD, que también evaluó población latina, los antibióticos fueron precedidos por los anticonvulsivos.<sup>13</sup>

Con respecto al fármaco etiológico según el tipo de reacción farmacológica se han documentado variaciones. En el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica los fármacos más implicados son los anticonvulsivos, seguidos de alopurinol y antibióticos,<sup>18</sup> similar a lo evidenciado en el síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos.<sup>19</sup> Sin embargo, en la pustulosis exantemática generalizada aguda,

los fármacos relacionados con más frecuencia son las aminopenicilinas, seguidas de las sulfonamidas y las quinolonas.<sup>20</sup>

En este estudio se encontró que en cada tipo de reacción los antibióticos fueron los agentes causantes principales, excepto en la necrólisis epidérmica tóxica en la que los antiepilépticos fueron los más frecuentes. Entre los antibióticos, los principales incluyen las cefalosporinas, betalactámicos, carbapenémicos, glicopéptidos, lincosamidas y otros, como los antivirales en pacientes que recibían tratamiento antirretroviral. En relación con los anticonvulsivos, los más frecuentes fueron la fenitoína, la carbamazepina y el ácido valproico. De los AINEs se encontraron el ibuprofeno, diclofenaco y la dipirona.

Hea Lin Oh y colaboradores lograron identificar el medicamento etiológico en un 95.7% de los casos,<sup>16</sup> a diferencia de este estudio en el que sólo se logró identificar el fármaco causal en un 80% de los casos, lo que puede deberse a la polifarmacia en los pacientes hospitalizados.

En relación con la respuesta inflamatoria sistémica y los hallazgos de laboratorio, el síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos se asocia con fiebre, elevación de transaminasas, linfadenopatías, afectación de otros órganos e incluso alteraciones hematológicas, como leucocitosis, hipereosinofilia y linfocitos atípicos.<sup>13</sup> Esto último se evidenció en este estudio porque la eosinofilia y la transaminitis fueron más frecuentes en el síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos.

Asimismo, la reacción que menos mostró alteraciones paraclínicas (hematológicas, elevación de transaminasas y PCR) fue la pustulosis exantemática generalizada aguda, que es probablemente la menos severa de todas.

Respecto al tratamiento, lo primero que debe hacerse es retirar de manera temprana el posible

o los posibles medicamentos causales. En el estudio RACGRAD a todos los pacientes se les retiró el fármaco sospechoso ante los primeros signos de la reacción medicamentosa,<sup>13</sup> similar a lo evidenciado en este estudio en el que aproximadamente al 70% de los pacientes se les retiró el fármaco en los primeros tres días después del inicio de los síntomas. A algunos pacientes se les retiró el medicamento más tardíamente porque en ocasiones éstos se demoraban en consultar.

En la bibliografía se han evaluado múltiples tratamientos incluidos los esteroides sistémicos, la IgIV, la ciclosporina, los anti-factor de necrosis tumoral y la ciclofosfamida.<sup>5</sup> En cuanto al síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica, un metanálisis evidenció que los esteroides y la ciclosporina eran los medicamentos más prometedores en disminuir la estancia hospitalaria y aumentar la reepitelización.<sup>21</sup>

Una revisión sistemática de Cochrane concluyó que el etanercept podría tener mayor efecto en la reducción de mortalidad *versus* los esteroides sistémicos.<sup>22</sup> Existe muy poca evidencia clara con respecto a la mortalidad en relación con la administración o no de esteroides o de IgIV en el síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica.<sup>22</sup> En este estudio se dio tratamiento con ciclosporina a tres pacientes con síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica, 2 de ellos habían recibido previamente esteroide sistémico y a 4 pacientes se les dio tratamiento con IgIV. De los pacientes con síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica que fallecieron, 2 habían recibido IgIV y 1 había recibido esteroide sistémico y ciclosporina.

Contra el síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos, los esteroides sistémicos siguen siendo el tratamiento de primera línea, así como los esteroides tópicos, antihistamínicos y emolientes en casos leves.<sup>5</sup> En la pustulosis exantemática generalizada aguda puede

administrarse terapia de soporte y esteroides sistémicos por ciclos cortos.

En este estudio se evidenció que la mayoría de los pacientes con pustulosis exantemática generalizada aguda y síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos recibieron esteroides sistémicos, manejo de soporte o ambos.

Respecto a las complicaciones, se han descrito secuelas oculares como ojo rojo, conjuntivitis, fotofobia, ectropión, triquiasis, simbléfaron, úlcera corneal e, incluso, ceguera.<sup>5</sup> Asimismo, se han descrito complicaciones cutáneas, como alteraciones en la pigmentación, cicatrices hipertróficas, atróficas o ambas, genitourinarias e, incluso, secuelas autoinmunitarias a largo plazo, como tiroiditis autoinmunitaria y lupus eritematoso sistémico.<sup>5</sup>

En la bibliografía las secuelas se asocian frecuentemente con el síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica en un 88%, seguido del síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos. En este estudio sólo se registró un paciente con secuela ocular (conjuntivitis) en el contexto de una necrólisis epidérmica tóxica; sin embargo, debe tenerse en cuenta que el carácter retrospectivo de este estudio limita el seguimiento a largo plazo. En el estudio RACGRAD el 18.6% de los pacientes tuvieron algún tipo de secuela.<sup>13</sup>

En este estudio la mortalidad fue menor (7.1%) a la reportada en la bibliografía (14-70%), con los 3 casos secundarios a necrólisis epidérmica tóxica.

La limitación principal fue que las toxicodermias no tienen un código individual de Cie-10 por cada una de las reacciones medicamentosas, lo que dificulta obtener y filtrar adecuadamente las bases de datos. Además, es difícil identificar el medicamento causal, especialmente en pacientes polimedcados.

## CONCLUSIONES

Éste es uno de los primeros estudios que describen las características sociodemográficas y clínicas en pacientes colombianos con reacciones cutáneas graves medicamentosas. La reacción encontrada con más frecuencia fue la pustulosis exantemática generalizada aguda, que difiere de lo encontrado en el estudio de RACGRAD en el que el síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos fue la reacción más común. Los fármacos desencadenantes principales fueron los antibióticos, seguidos de los anticonvulsivos como se reporta en la mayor parte de la bibliografía, así como la administración de esteroides sistémicos como el principal tratamiento.

La evaluación de factores relacionados con su aparición debe considerarse una prioridad de primer nivel en la política de salud pública debido a su alto costo derivado de estancias hospitalarias prolongadas, tratamientos farmacológicos y manejo de secuelas. Se espera que en un futuro se realicen estudios farmacogenéticos específicos en Latinoamérica que identifiquen con mayor precisión la susceptibilidad genética.

Los resultados de este estudio pueden servir como referencia a los médicos para que al momento de enfrentarse a una reacción medicamentosa cutánea grave sean capaces de identificar adecuada y tempranamente el tipo de reacción y actuar de manera oportuna, repercutiendo positivamente en el pronóstico de los pacientes. Asimismo, proporciona una base para futuras investigaciones en el campo de la farmacogenética que determinen la susceptibilidad a diferentes medicamentos y se fortalezca el reporte de estos casos para tener registros controlados nacionales.

## Agradecimientos

A Josefina Chávez, docente del Departamento de Investigación de la Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud por su guía en metodología del trabajo.

## REFERENCIAS

- Bolognia, Hötzenecker W, Prins C. Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. En: *Dermatología*. 4ª ed. España: Elsevier, 2019; 332-47. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-84-9113-365-0/00020-6>
- Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet* 2017; 390 (10106): 1996-2011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30378-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30378-6)
- Danza A, López M, Vola M, Alvarez-Rocha A. Reacciones adversas cutáneas a medicamentos: Vigilancia durante un año en un Hospital Universitario. Uruguay 2008-2009. *Rev Méd Chile* 2010; 138 (11): 1403-1409.
- Loo CH, Tan, WC, Khor YH, Chan LC. A 10-years retrospective study on severe cutaneous adverse reactions (SCARs) in a tertiary hospital in Penang, Malaysia. *Med J Malaysia* 2018; 73 (2): 73-77.
- Tempark T, John S, Rerknimitr P, Satapornpong P, et al. Drug-induced severe cutaneous adverse reactions: insights into clinical presentation, immunopathogenesis, diagnostic methods, treatment, and pharmacogenomics. *Front Pharmacol* 2022; 13: 832048. doi:10.3389/fphar.2022.832048
- Oloquequi J, Castro-Santos P, Díaz-Peña R. Pharmacogenetic variation and its clinical relevance in a Latin American rural population. *Int J Mol Sci* 2022; 23 (19): 11758. doi:10.3390/ijms231911758
- Trujillo MC, Vásquez LA. Características clínicas y epidemiológicas de las toxicodermias en pacientes hospitalizados del Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia, 2007-2009. *Rev Asoc Colom Dermatol* 2012; 20 (3): 231-6. <https://doi.org/10.29176/2590843X.234>
- Dégboé B, Koudoukpo C, Almeida CD, Kouassi A, et al. Severe cutaneous adverse drug reactions in children: epidemiological, clinical and etiological aspects in dermatology-venereology unit at national and teaching hospital of Cotonou. *West Afr J Med* 2022; 39 (5): 538-542.
- Su P, Aw CW. Severe cutaneous adverse reactions in a local hospital setting: a 5-year retrospective study. *Int J Dermatol* 2014; 53 (11): 1339-1345. doi:10.1111/ijd.12118
- Patel TK, Barvaliya MJ, Sharma D, Tripathi C. A systematic review of the drug-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Indian population. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2013; 79 (3): 389-398. doi:10.4103/0378-6323.110749
- Yang SC, Hu S, Zhang SZ, Huang J, et al. The epidemiology of Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis in China. *J Immunol Res* 2018; 2018: 4320195. doi:10.1155/2018/4320195
- Pichler WJ, Naisbitt DJ, Park BK. Immune pathomechanism of drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127 (3 Suppl): S74-S81. doi:10.1016/j.jaci.2010.11.048
- Rojas Mejía DV, Zwiener RD, Cardona Villa R, Ramírez LF, et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs in Latin America: The RACGRAD Study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2021; 31 (4): 322-331. doi:10.18176/jiaci.0497
- Sekula P, Liss Y, Davidovici B, Dunant A, et al. Evaluation of SCORTEN on a cohort of patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis included in the RegiSCAR study. *J Burn Care Res* 2011; 32 (2): 237-245. doi:10.1097/BCR.0b013e31820aafbc
- Esmailzadeh H, Farjadian S, Alyasin S, Nemati H, Nabavizadeh H, Esmailzadeh E. Epidemiology of severe cutaneous adverse drug reaction and its HLA association among pediatrics. *Iran J Pharm Res* 2019; 18 (1): 506-522.
- Oh HL, Kang DY, Kang HR, Kim S, et al. Severe cutaneous adverse reactions in Korean pediatric patients: A study from the Korea SCAR Registry. *Allergy Asthma Immunol Res* 2019; 11 (2): 241-253. doi:10.4168/aaair.2019.11.2.241
- Li LF, Ma C. Epidemiological study of severe cutaneous adverse drug reactions in a city district of China. *Clin Exp Dermatol* 2006; 31 (5): 642-647. doi:10.1111/j.1365-2230.2006.02185.x
- Roujeau JC. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease which differs from erythema multiforme. *J Dermatol* 1997; 24 (11): 726-729. doi:10.1111/j.1346-8138.1997.tb02524.x
- Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int* 2006; 55 (1): 1-8. doi:10.2332/allergolint.55.1
- Alvarado SA, Muñoz-Mendoza D, Bahna SL. High-risk drug rashes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2018; 121 (5): 552-560. doi:10.1016/j.anai.2018.05.022
- Zhang S, Tang S, Li S, Pan Y, Ding Y. Biologic TNF-alpha inhibitors in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systemic review. *J Dermatolog Treat* 2020; 31 (1): 66-73. doi:10.1080/09546634.2019.1577548
- Jacobsen A, Olabi B, Langley A, Beecker J, et al. Systemic interventions for treatment of Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS/TEN overlap syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2022; 3 (3): CD013130. doi:10.1002/14651858.CD013130.pub2