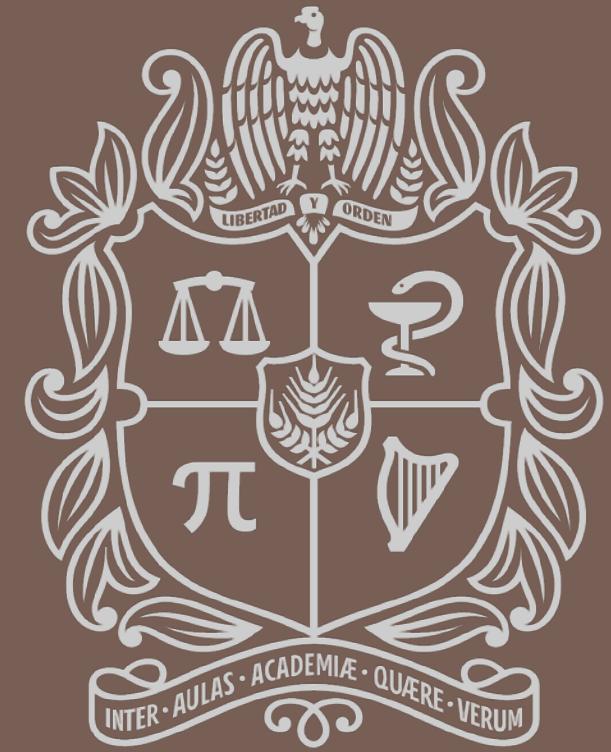


# *REACCIONES CUTÁNEAS MEDICAMENTOSAS SEVERAS/ TARDÍAS*

*Liliana Peña López  
Residente de Dermatología  
Universidad Nacional de Colombia*



# Contenido

- Generalidades
- Fisiopatología
- DRESS
- SSJ/NET
- PEGA

# Definición

“Respuesta a un fármaco que es perjudicial y no deseada, y que se produce a dosis para la profilaxis, el diagnóstico o la terapia de la enfermedad”

# Generalidades

- Afectan del 2 al 3% de los pacientes Hospitalizados
- 1 de cada 1000 tiene una reacción cutánea grave
- Causa importante de morbilidad ambulatoria
- VIH: 25%
- Asociación a: VIH / Enf. Colágeno/ Hepatitis autoinmune

## COMMON OFFENDERS

Allopurinol (highest single offending agent in Europe, China and USA) · Aromatic anticonvulsants (phenytoin, carbamazepine, lamotrigine and phenobarbitol) · Anti-infectives (co-trimoxazole, quinolones and cephalosporins) · Sulphonamides · Oxicam NSAIDs

HLA allele frequency: **HLA-B\*57:01** (abacavir) · **HLA B\*58:01** (allopurinol) · **HLA B\*15:02** (carbamazepine)

### USA

SJS 7/million TEN 1.8/million  
SSLR 0.02% per course of cefaclor  
DRESS 1-4/10000 aromatic anticonvulsant doses

**5-10% · 1-4% · <1%**

HIV population 1-2/1000 SCAR

Common offenders and  
Antiretroviral SCAR e.g. abacavir  
New anticancer drugs e.g. B-Raf inhibitors

### EUROPE

Largest datasets available (EuroSCAR, RegiSCAR)  
SJS 1.2-6/million TEN 0.4-1.2/million  
DRESS 1-4/10000 aromatic anticonvulsant doses  
AGEP 0.35-1/million

**5-10% · 1-4% · <1%**

Majority common offenders

### INDIA

SJS/TEN > DRESS 0-9/100000  
**11-20%\* · 11-20% · 5-10%**

### CHINA

SJS 6/million TEN 2/million  
DRESS 1/million  
**<1% · 11-20% · >20%**  
Major common offenders

### SOUTH AMERICA

Brazilian study reflects common offenders  
DRESS more common than SJS  
**5-10% · 1-4% · <1%**

### AFRICA

Very limited prevalence data  
**<1% · 5-10% · <1%**  
Major disease burdens HIV and TB  
HIV SCAR 2/1000  
Common offenders anti-tuberculous agents, nevirapine and sulfonamide antibiotics

### THAILAND / MALAYSIA

SJS/TEN > DRESS  
**5-10%\* · 11-20% · 11-20%**

\* High prevalence of **HLA-B\*57:01** refers to Northern Thailand and Northern India only with intermediate percentages or <1% prevalence reported in other regions.

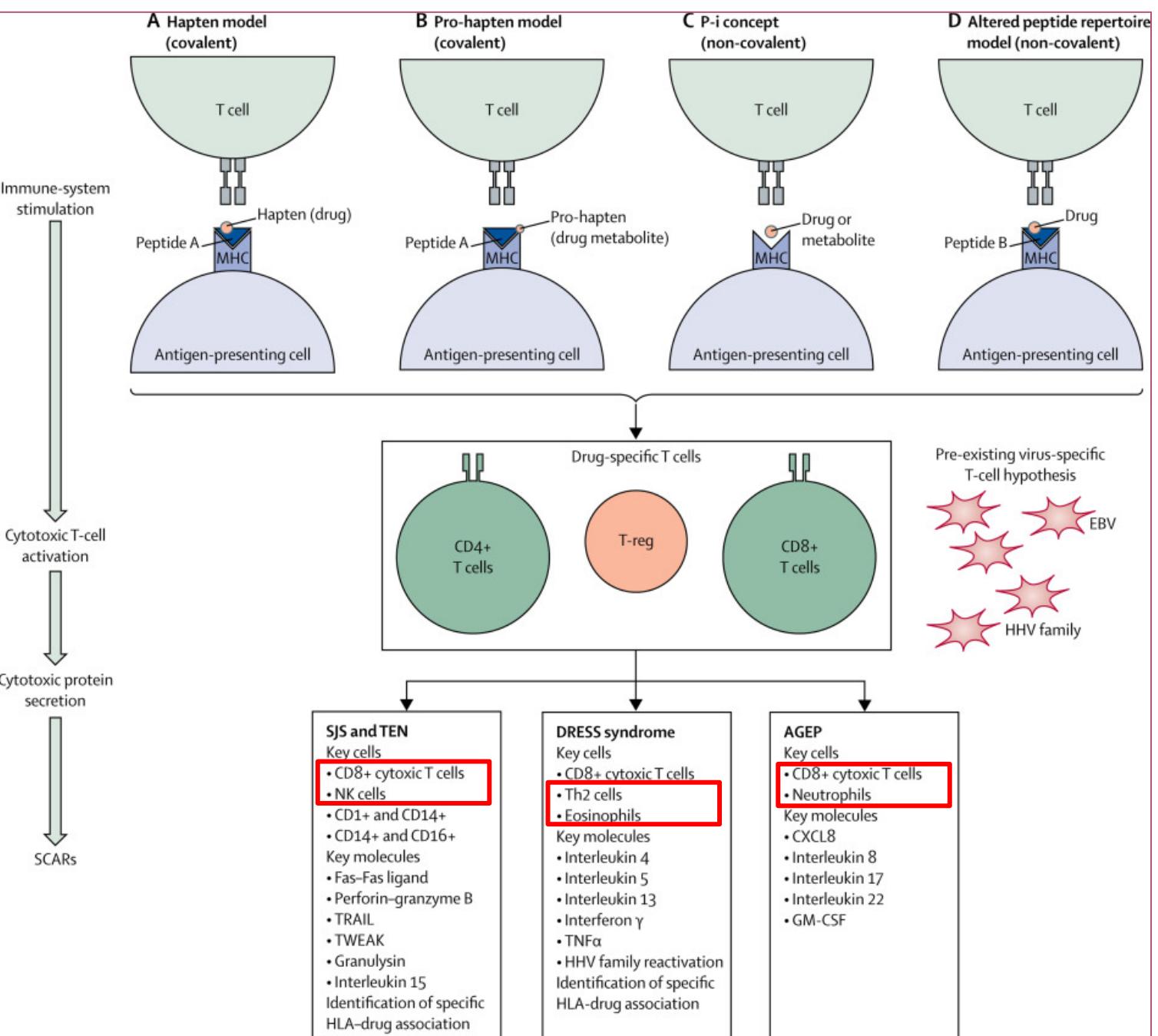
# Clasificación

No Graves	Graves
<ul style="list-style-type: none"><li>• Exantema morbiliforme</li><li>• Urticaria sin angioedema</li><li>• Erupción acneiforme</li><li>• Erupción rosaceiforme</li><li>• Liquenoides</li><li>• Psoriasiformes</li><li>• Eritrodisestesia</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Angioedema</li><li>• Necrosis por anticoagulantes</li><li>• DRESS</li><li>• PEGA</li><li>• SJS/NET</li></ul>

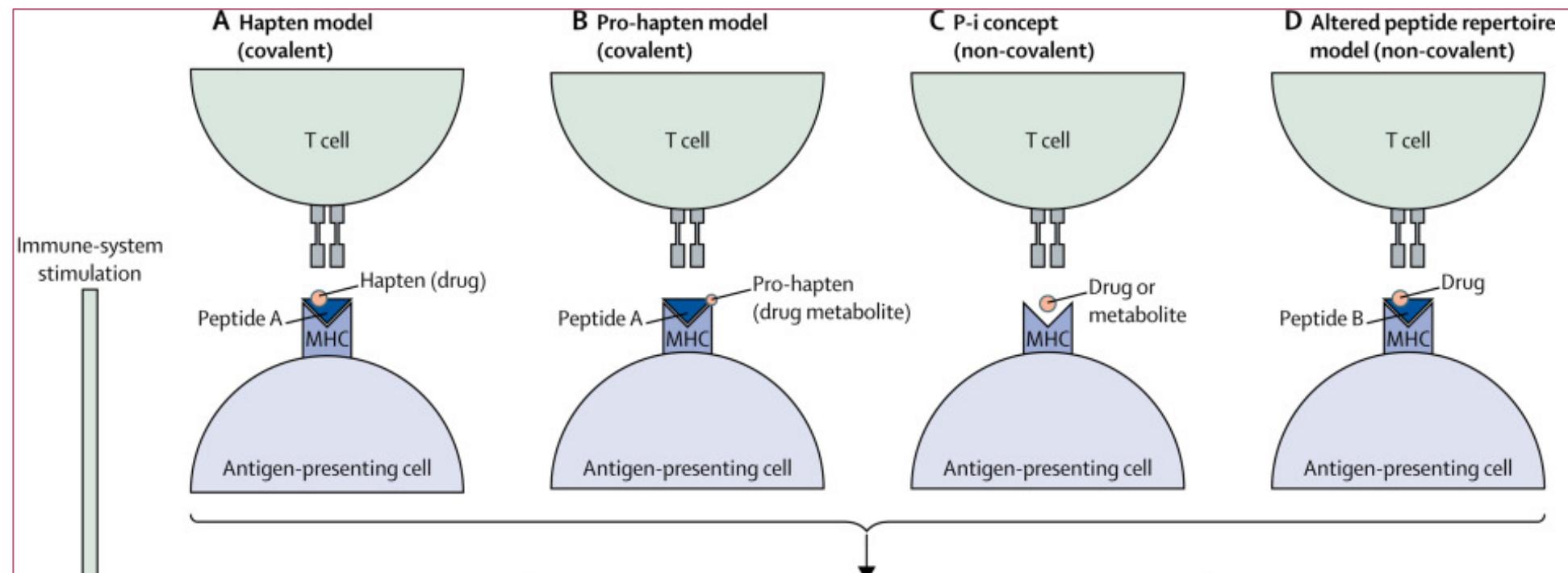
# Clasificación

<b>Tipo</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>Características clínicas</b>
I	Hipersensibilidad mediada por IgE	Anafilaxia Angioedema Urticaria
II	Citotoxicidad dependiente de Ac	Anemia hemolítica Trombocitopenia
III	Enfermedad de complejos inmunes	Enfermedad del suero Reacción de Arthus
IV	Hipersensibilidad mediada por células	Dermatitis de contacto Reacciones morbiliformes <b>SJS/NET</b> <b>PEGA</b> <b>DRESS/DIHS</b> Nefritis intersticial Hepatitis

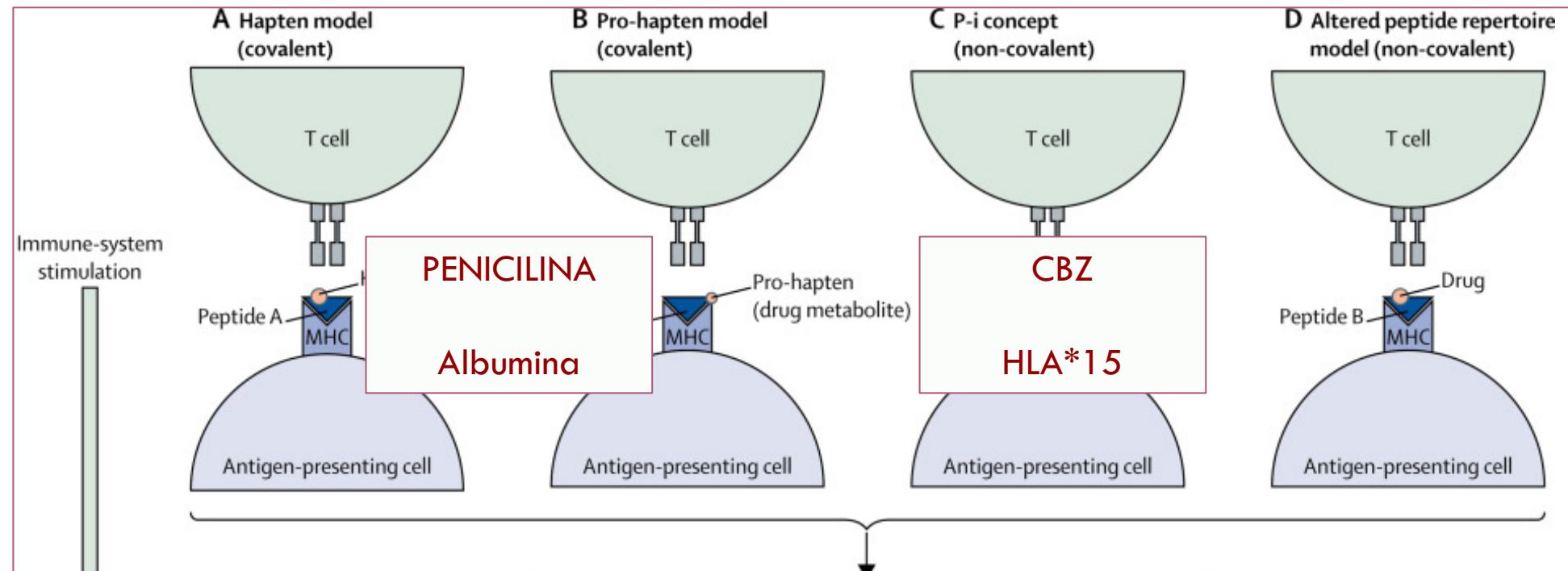
# Patogénesis

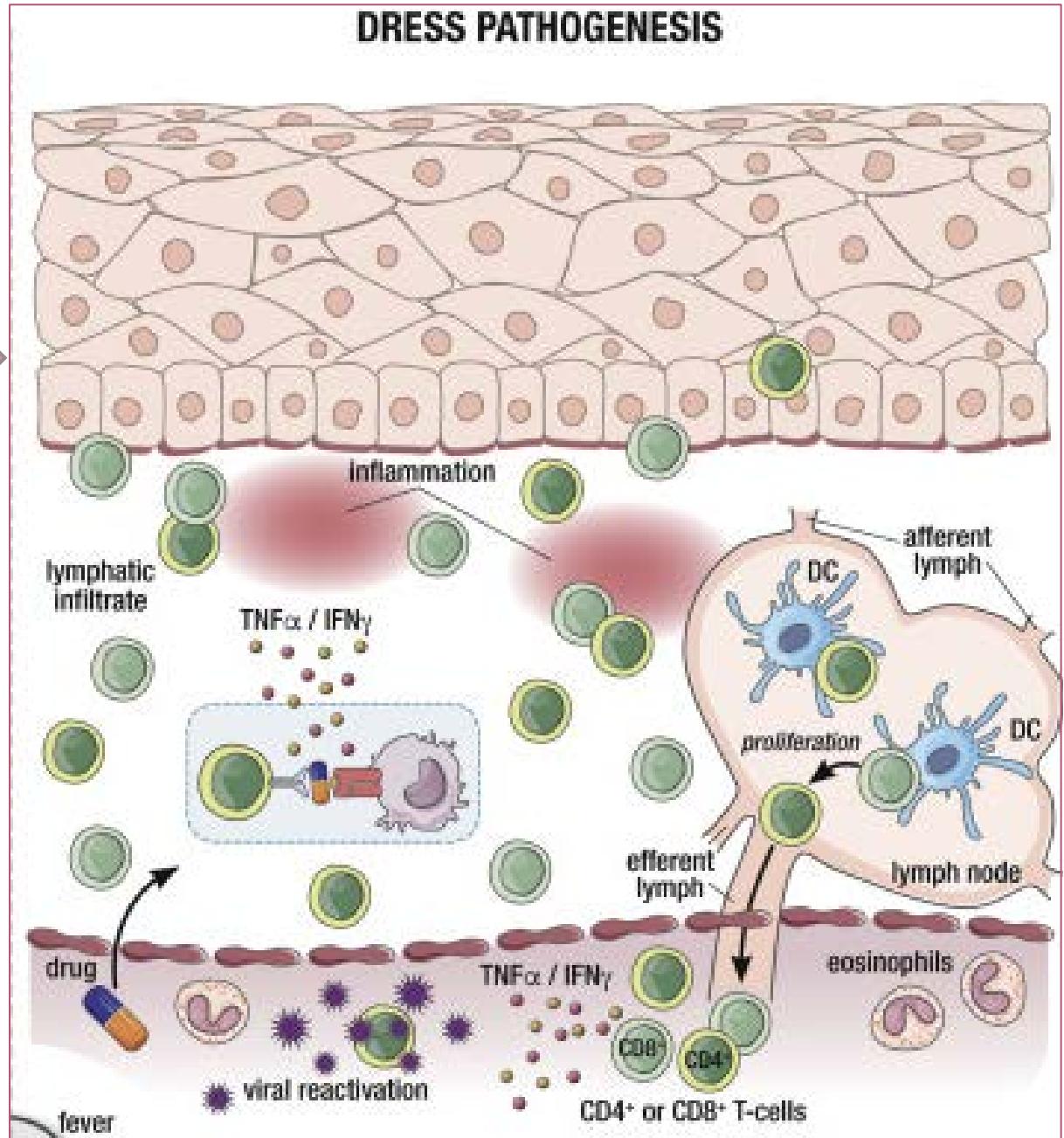
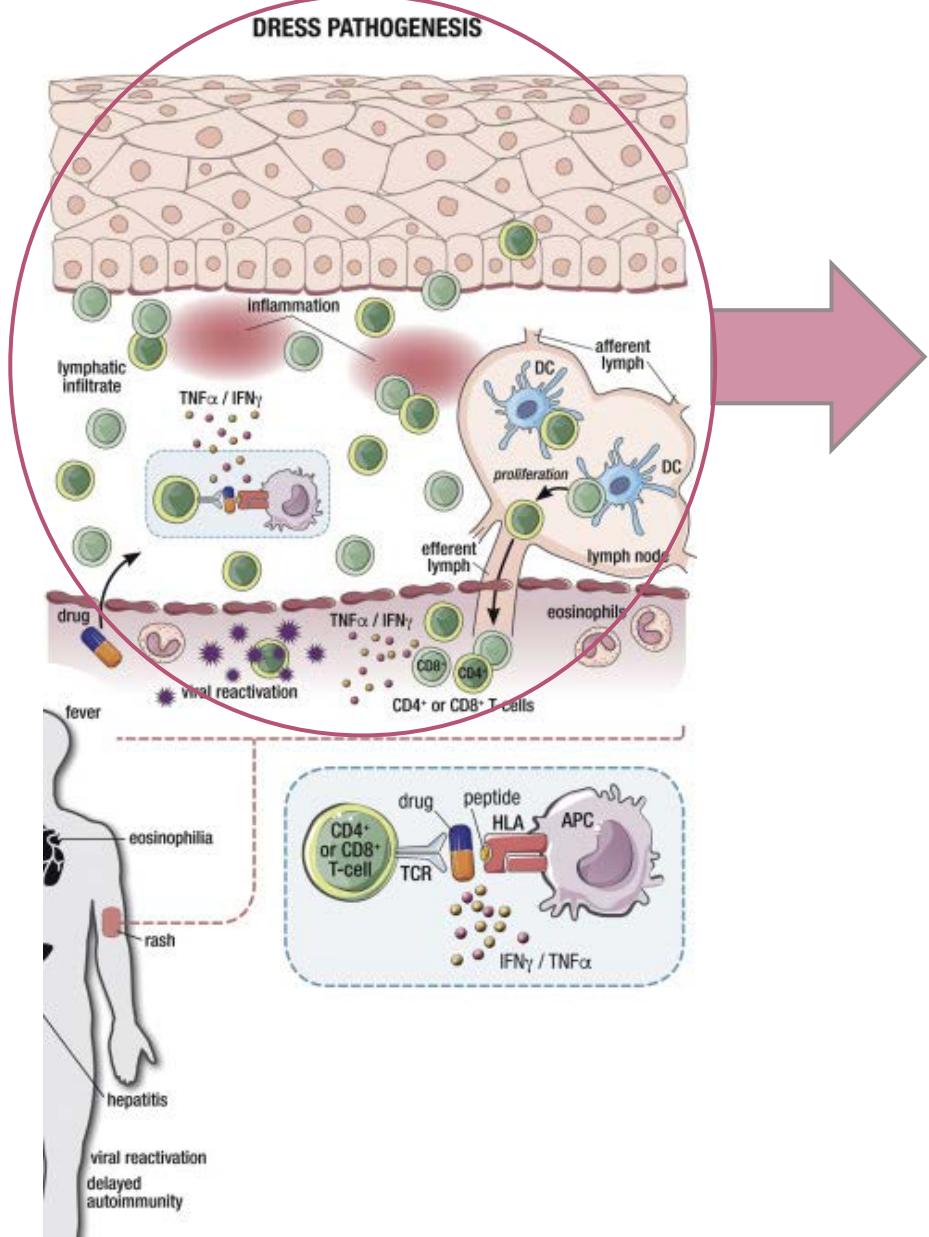


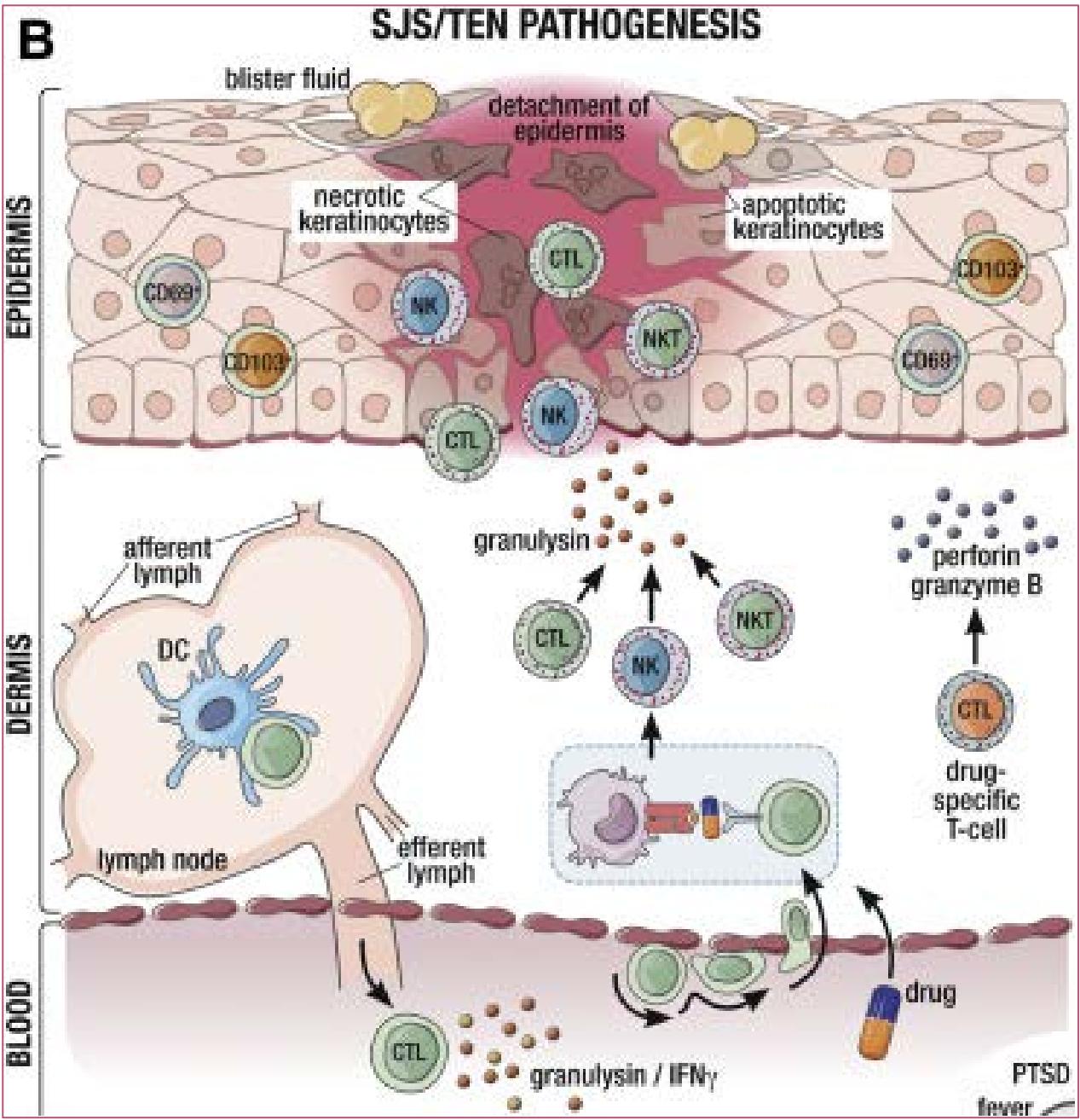
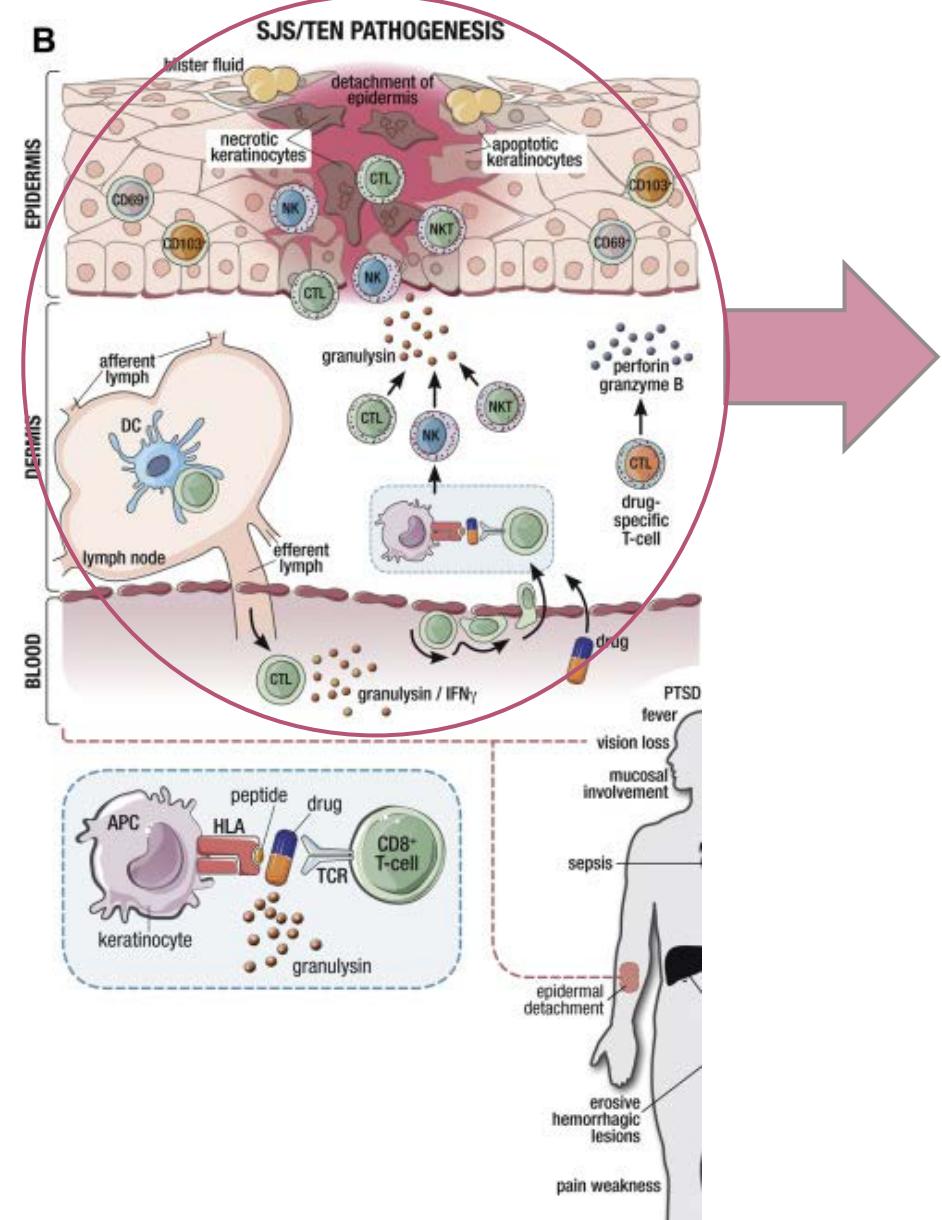
# Patogénesis

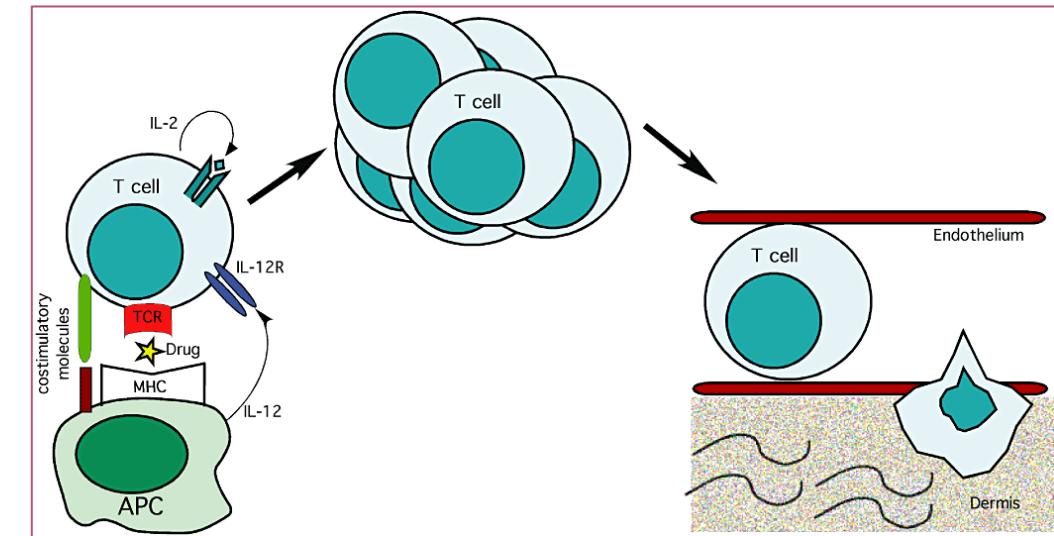


# Patogénesis

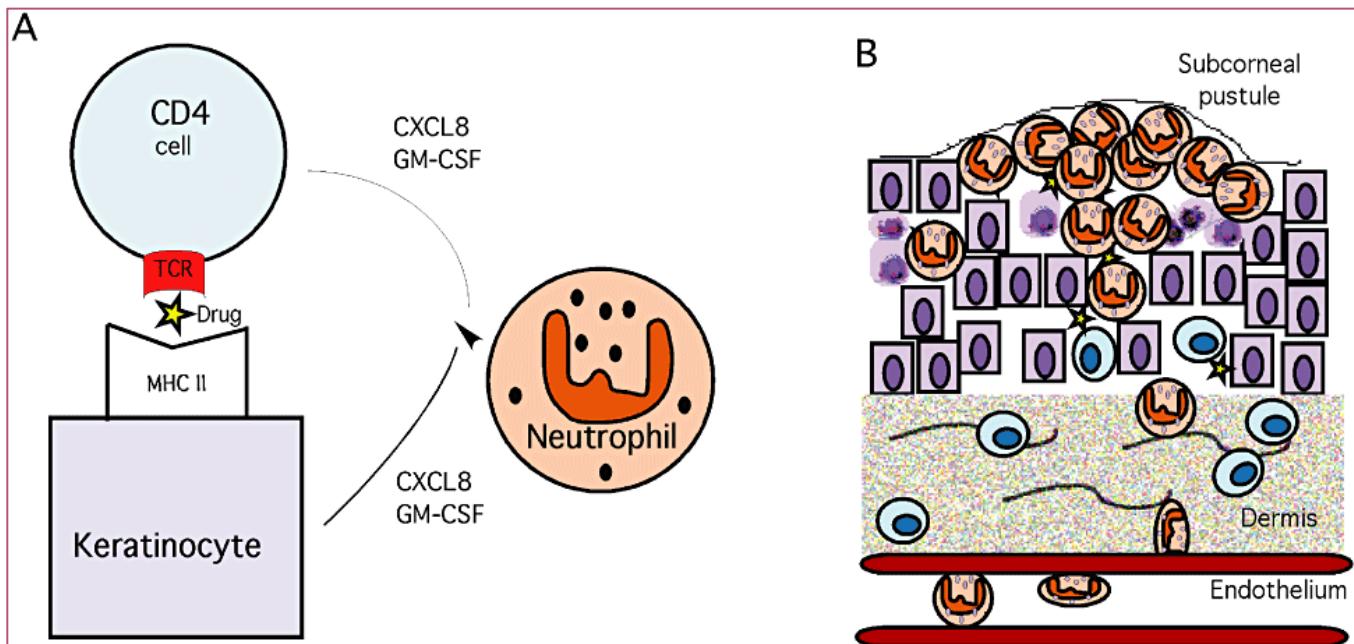
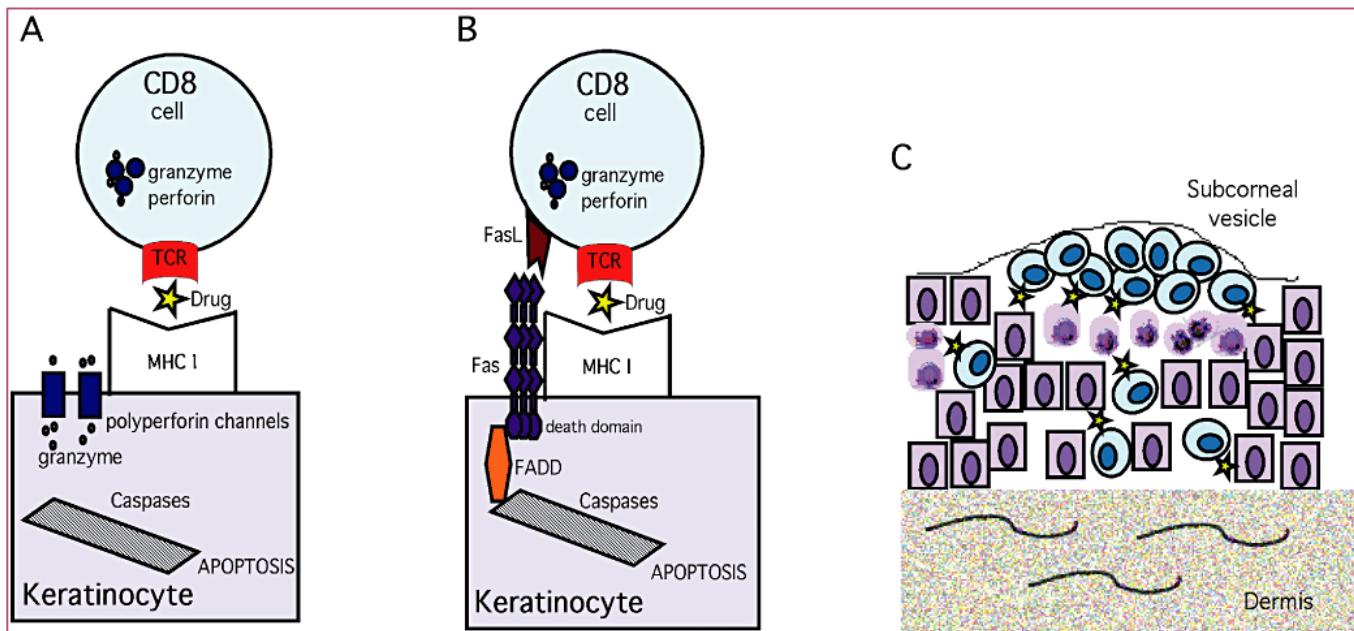








## R de Hipersensibilidad Tipo IVd



# Factores Genéticos

PEGA: Antagonista del receptor de IL-36

SSJ/NET: CBZ ————— HLA- B\*15:02

DRESS - SSJ/NET:

Alopurinol ————— HLA- B\*58:01 (Taiwán)

CBZ ————— HLA- A\*31:01 (Norte de Europa/Japón)

# DRESS

RMESS: Reacción Medicamentosa con Síntomas Sistémicos

SHIF: Síndrome de Hipersensibilidad Inducido por Fármacos

DRESS: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

Potencialmente mortal

Larga latencia (dos a ocho semanas)

# Epidemiología

Incidencia de 1-4/10000

Adultos – niños

No preferencia de genero

Casos debidos a Fármacos: 70-90%

10 a 20% cumplen los criterios pero no hay asociación a fármaco

Mortalidad: 5-10%

# Etiología

## Anticonvulsivo

- Carbamazepina
- Lamotrigina
- Fenobarbital
- fenitoína
- Acido valproico
- zonisamida

## Antimicrobiano

- Ampicilina, Cefotaxima, dapsona, etambutol, isoniazida, linezolid, metronidazol, minociclina, pirazinamida, quinina, rifampicina, sulfasalazina, estreptomicina, sulfametoxazol y vancomicina

## Antiviral

- Abacavir
- Nevirapina
- zalcitabina

## Antidepresivo

- bupropión
- fluoxetina

## Antihipertensivo

- Amlodipino
- captopril

## Biológico

- Efalizumab
- Imatinib

**Anticonvulsivos**  
**Sulfonamidas**  
**Alopurinol**  
**Vancomicina**  
**Minociclina**

## AINE

- Celecoxib
- Ibuprofeno

## Diverso

- Alopurinol
- mexiletina
- ranitidina

# Clinica: Piel inicial del fármaco

2 semanas - 2 meses de la exposición

Síntomas prodrómicos:  
prurito y fiebre 38 ° C a 40 ° C.  
Días

Erupción eritematosa morbiliforme

Luego → edematosa

EDEMA  
FACIAL

Otros:

Cara  
Tronco superior  
Extremidades

Toda la superficie de la piel

Vesículas, ampollas tensas, pústulas foliculares y no foliculares, lesiones purpuricas

# Clínica: Piel

Pueden asociarse:

- ✓ Vesículas, ampollas, dianas atípicas, púrpura
- ✓ Pústulas estériles pequeñas foliculares y no foliculares
- ✓ Queilitis, erosiones, eritema faríngeo, amigdalitis

Después de presentación aguda:

- ✓ Exantema toma apariencia violácea
- ✓ Descamación difusa
- ✓ Pueden durar ss o meses después de retiro del fármaco









© 2012 Logical Images, Inc.



© 2012 Logical Images, Inc.



# Clínica: Piel

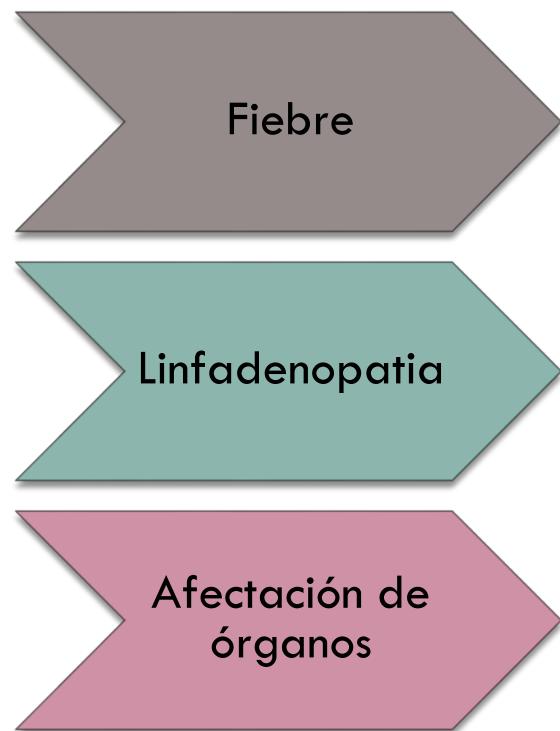




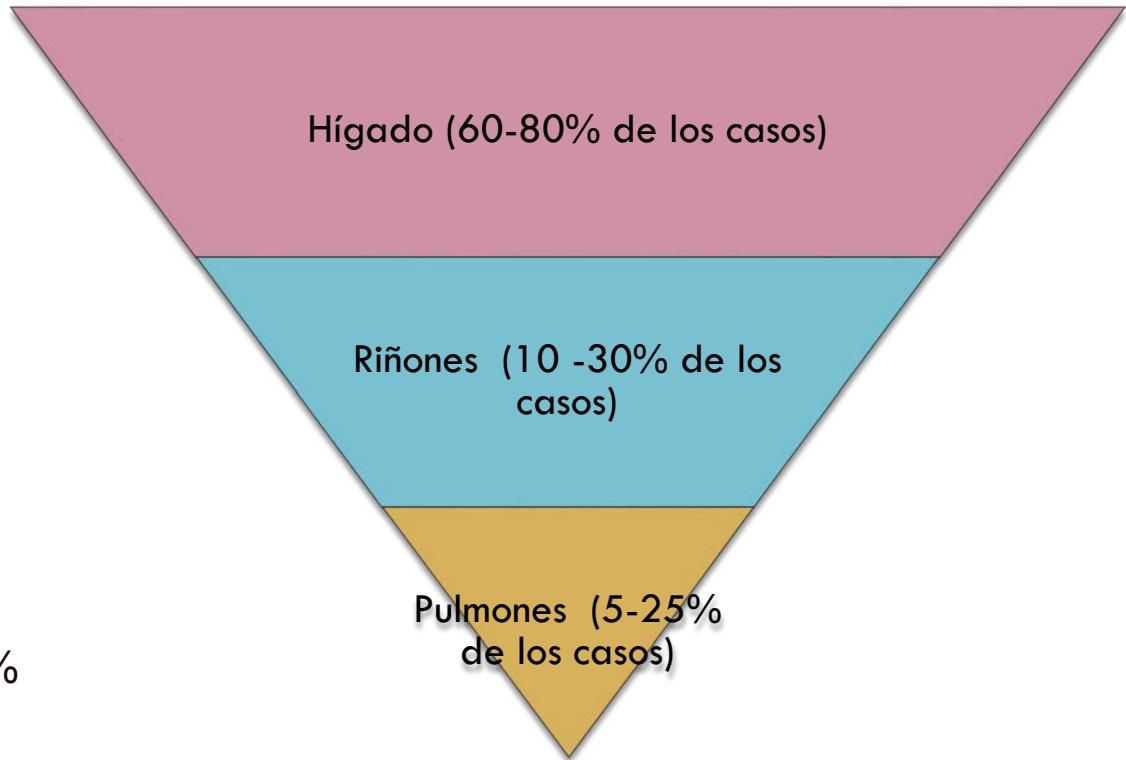




# Clínica: Sistémica



1 órgano: 90 %  
2 o más órganos: 50 a 60 %



# Clínica: Sistémica

## Compromiso multiorgánico

Más comúnmente afectados:

- Linfático
- Hematológico
- Hepático
- Renal
- Pulmonar
- Cardíaco

Casos severos y atípicos:

- Neurológico
- Gastrointestinal
- Endocrino

Medicamento	Órgano comprometido
Alopurinol	Riñón
Ampicilina	Corazón
Carmabazepina	Riñón
Dapsona	Hígado y riñón
Minociclina	Hígado, pulmón y corazón
Fenitoína	Hígado

# Clínica: Linfático

Aproximadamente 75%

Linfadenopatías localizadas o generalizadas

Dolorosas

Cervical, axilar, inguinal

2 patrones histopatológicos:

Benigno y pseudolinfoma



# Clínica: Hematológico

## Leucocitosis (hasta 50.000 leucos/mL)

- Inicialmente puede haber leucopenia y linfocitopenia

## Linfocitos atípicos

## Eosinofilia (30%)

- Puede retrasarse 1 a 2 ss

## Trombocitopenia, anemia

## Sd hemofagocítico

- Fiebre, ictericia, hepatosplenomegalia, hemofagocitos

# Clínica: Hígado

Víscera + fr afectada  
Puede:  
hepatoesplenomegalia

Hepatomegalia e  
ictericia.

↑Transaminasas (70-  
95%)  
ALT: > de 2 veces el  
nivel superior

✓ Severa (ALT >10X):  
Mujeres, 10 – 30 años,  
sulfasalazina

Fosfatasa alcalina >  
1,5 veces el límite  
superior

INR >1,5

Bilirrubina sérica  
aumentada

Encefalopatía  
hepática

Primera causa de  
mortalidad  
**Necrosis hepática**

Fenitoina  
Minociclina  
Dapsone

# Clínica: Renal

Aproximadamente 11%

Nefritis intersticial aguda (alopurinol)

Creatinina elevada

Proteinuria

Sedimento urinario anormal con eosinófilos ocasionales

Biopsia renal: nefritis tubulointersticial con infiltrados intersticiales de linfocitos, histiocitos y eosinófilos

# Clínica: Pulmonar

## Síntomas inespecíficos:

- Tos
- Fiebre
- Taquipnea
- Disnea

## Neumonitis intersticial

## Derrame pleural

## Minociclina



# Clínica: Cardiaco



Precordalgia,  
taquicardia,  
disnea,  
hipotensión

## Miocarditis

- Puede aparecer meses después de suspensión
- Potencialmente fatal

Rx tórax:  
Cardiomegalia,  
derrame  
pleural

EKG:  
Taquicardia  
sinusal, cambios  
ST y onda T,  
arritmias

Eco: Disminución  
fracción  
eyección,  
derrame  
pericárdico

Enzimas  
cardíacas:  
Elevadas

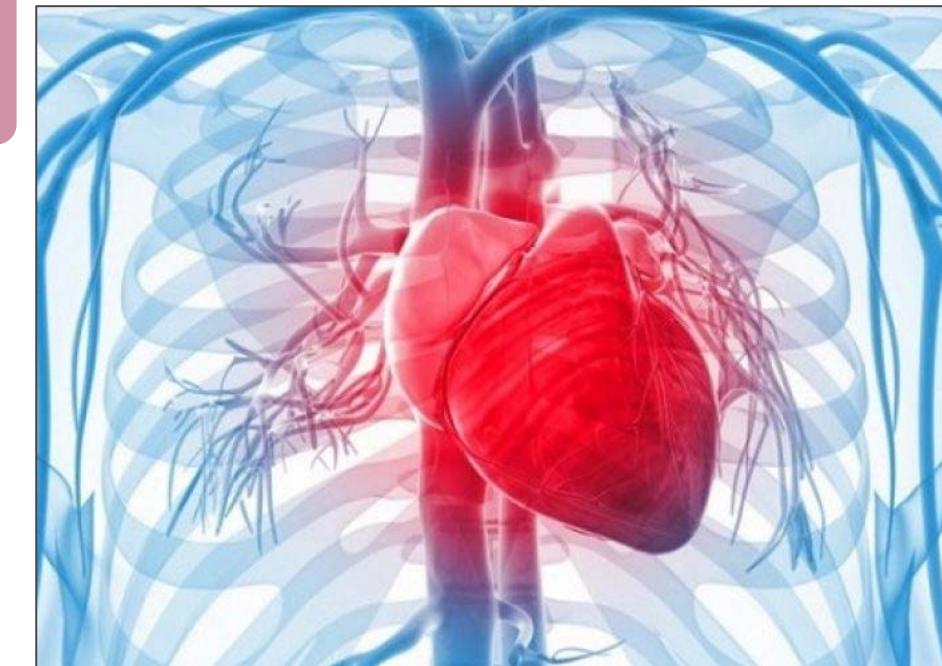
# Clínica: Formas de Miocarditis

- Autolimitada
- Responde a inmunoterapia

**Miocarditis por hipersensibilidad**

**Miocarditis eosinofílica necrotizante aguda**

- Mortalidad > 50%
- Supervivencia media 3 – 4 días
- Dx definitivo: Biopsia cardíaca



# Clínica: Neurológico

Cefalea, convulsiones,  
coma, parálisis  
nervios craneales,  
debilidad muscular

Meningitis, encefalitis

2 – 4 sem después  
del inicio

EEG: Ondas lentas  
difusas

RMN: Lesiones  
bilaterales  
amigdalinas, ínsula,  
lóbulos temporales,  
giro cíngulo.

# Clínica: Otros órganos

## Tracto gastrointestinal

Diarrea

Erosiones de la mucosa

Sangrado

## Páncreas

Pancreatitis

## Tiroides

Tiroiditis autoinmune:  
aparece a menudo tarde  
(secuela)

Seguimiento mínimo 2 años

## Muscular

Miositis

Aumento de la CPK

## Nervios periféricos

Polineuritis

## Ocular

Uveítis

# Curso Clínico

Resuelve: retirar del fármaco

Recuperación: 6-9 semanas

20 % : varios meses

Curso prolongado

Afectación hepática más grave

Linfocitosis atípica

Las recaídas: reactivación de herpesvirus 6

# Diagnóstico: Laboratorios

## Hemograma y frotis de sangre periférica:

- Eosinofilia > 700, linfocitosis 4500 / microl) y / o linfocitos

## Pruebas de función hepática

- ALT > de 2 veces el nivel superior
- Fosfatasa alcalina > 1,5 veces el límite superior

## Serología hepatitis:

- Útil en la exclusión de la hepatitis viral

## Creatinina sérica y uroanálisis

## Herpes virus:

- Marcador de curso prolongado y mayor riesgo de complicaciones

# Diagnóstico: Criterios

## Boquet

Cutaneous drug eruption

Hematologic abnormalities

Eosinophils  $\geq 1.5 \times 10^9/L$   
Presence of atypical lymphocytes

Systemic involvement

Adenopathy: lymph nodes  
 $\geq 2$  cm in diameter

Hepatitis with liver transaminases  
 $\geq 2$  times normal

Interstitial nephritis

Interstitial pneumonitis  
Carditis

RegiSCAR<sup>72</sup>

Acute rash<sup>†</sup>

J-SCAR<sup>73\*</sup>

Maculopapular rash developing  
 $>3$  weeks after starting offending drug

Prolonged clinical symptoms after  
discontinuation of the causative drug  
Fever  $>38^\circ C$   
Liver abnormalities (ALT  $>100$  U/L) or  
other organ involvement

Leukocyte abnormalities ( $\geq 1$ )

Leukocytosis ( $>11 \times 10^9/L$ )

Atypical lymphocytes ( $>5\%$ )

Eosinophilia ( $>1.5 \times 10^9/L$ )

**Se requieren los  
3 criterios para  
el diagnóstico**

Blood count abnormalities<sup>‡</sup>

Lymphocytes above or below normal  
limits  
Eosinophils over laboratory limits  
Platelets under laboratory limits

Lymphadenopathy  
HHV-6 reactivation

# Diagnóstico: Criterios

Bocquet et al <sup>4</sup>	RegiSCAR	J-SCAR <sup>73*</sup>
Cutaneous drug eruption	Acute rash <sup>†</sup>	
Hematologic abnormalities	Reaction suspected to be drug-related <sup>†</sup>	
Eosinophils $\geq 1.5 \times 10^9/L$	Hospitalization <sup>†</sup>	
Presence of atypical lymphocytes	Fever $>38^\circ C$ <sup>‡</sup>	
Systemic involvement	Enlarged lymph nodes involving $\geq 2$ sites <sup>‡</sup>	
Adenopathy: lymph nodes $\geq 2$ cm in diameter	Involvement of $\geq 1$ internal organ <sup>‡</sup>	
Hepatitis with liver transaminases $\geq 2$ times normal	Blood count abnormalities <sup>‡</sup>	
Interstitial nephritis	Lymphocytes above or below normal limits	Eosinophilia ( $>1.5 \times 10^9/L$ )
Interstitial pneumonitis	Eosinophils over laboratory limits	Lymphadenopathy
Carditis	Platelets under laboratory limits	HHV-6 reactivation

**Los 3 necesarios para el diagnóstico**

Liver abnormalities (ALT  $>100$  U/L) or other organ involvement

**Adicionalmente 3 o 4 de estos criterios**

# Diagnóstico: Criterios

Bocquet et al<sup>4</sup>

Cutaneous drug eruption

Hematologic abnormalities

Eosinophils  $\geq 1.5 \times 10^9/L$

Presence of atypical lymphocytes

Systemic involvement

Adenopathy: lymph nodes  
 $\geq 2$  cm in diameter

Hepatitis with liver transaminases  
 $\geq 2$  times normal

Interstitial nephritis

Interstitial pneumonitis  
Carditis

RegiSCAR<sup>72</sup>

Acute rash<sup>†</sup>

**Si los 7 están presentes: típico**

**Si sólo están presentes los 5 primeros: atípico**

Lymphocytes above or below normal limits  
Eosinophils over laboratory limits  
Platelets under laboratory limits

**J-SCAR**

Maculopapular rash developing  
 $>3$  weeks after starting offending drug

Prolonged clinical symptoms after discontinuation of the causative drug

Fever  $>38^\circ C$

Liver abnormalities (ALT  $>100$  U/L) or other organ involvement

Leukocyte abnormalities ( $\geq 1$ )

Leukocytosis ( $>11 \times 10^9/L$ )

Atypical lymphocytes ( $>5\%$ )

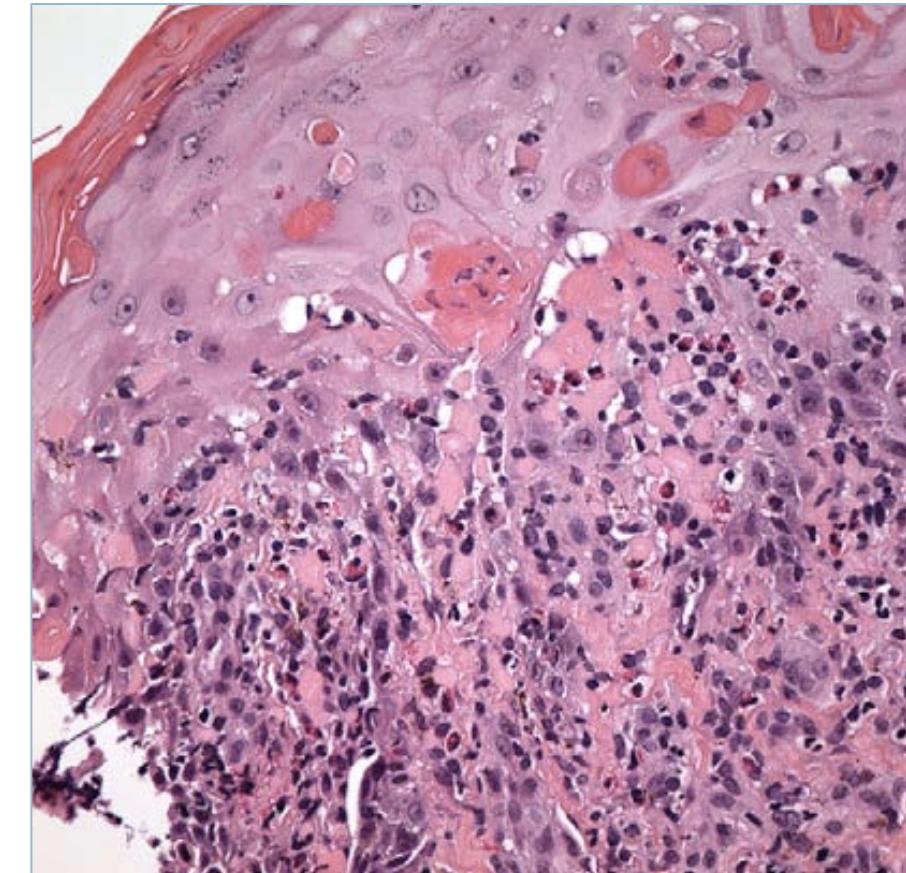
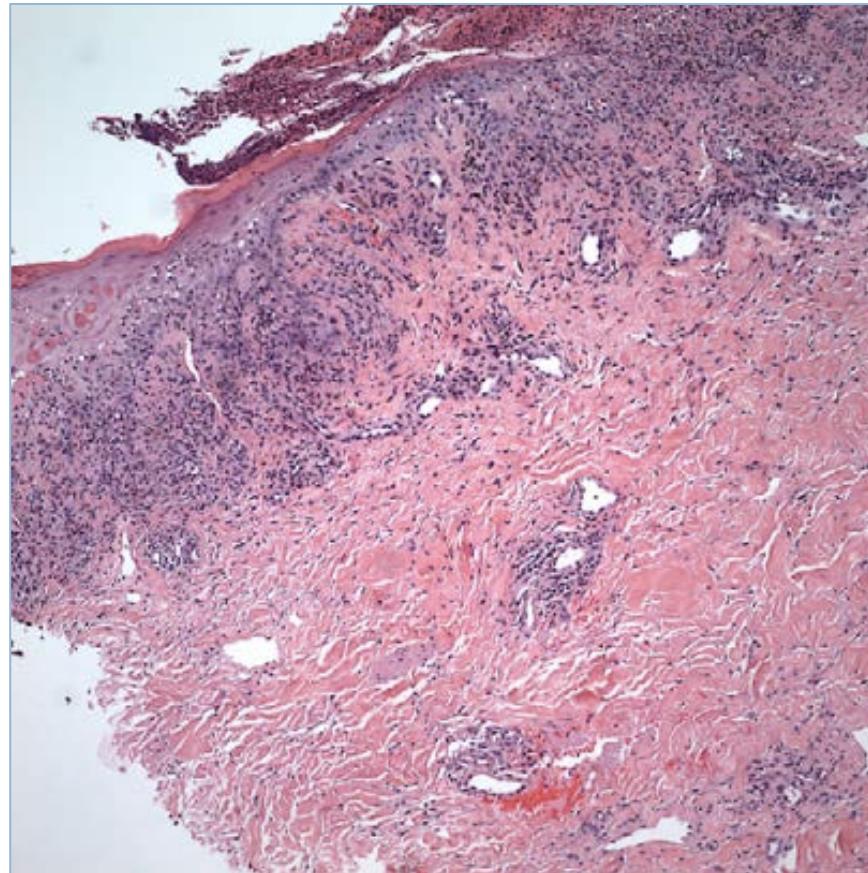
Eosinophilia ( $>1.5 \times 10^9/L$ )

Lymphadenopathy  
HHV-6 reactivation

# Diagnóstico: Histopatología

Infiltrado linfocitario en la dermis superficial, Perivascular, con eosinófilos y edema dérmico.

Ganglios linfáticos: hiperplasia linfoide benigna o un patrón pseudolinfoma



# Tratamiento

- Suspensión del fármaco
- Reacción severa hospitalizar
- Dermatitis exfoliativa: reposición líquidos, electrolitos, apoyo nutricional.
- Medidas adicionales:
  - ambiente cálido y húmedo
  - cuidado de la piel: Emolientes, Compresas

# Tratamiento: sin afectación de órganos severa

- Corticosteroides altas o súper alta potencia tópicos
- 2 o 3 veces al día durante una semana
- Uso está basada en la experiencia clínica
- Dipropionato de betametasona (Diprolene) 0.05%
- Propionato de clobetasol (Dermovate) 0.05%

# Tratamiento: con afectación de órganos severa

- Corticosteroides sistémicos
- Prednisona 0,5 a 2 mg / kg por día hasta mejoría clínica
  - Disminuir durante las 8 a 12 semanas siguientes
- Metilprednisolona 20-30mg /kg /día pulsos IV 3 días

# Tratamiento: con afectación de órganos severa

## Inmunoglobulina intravenosa

- Como ahorrador (2 línea)
- No se sugiere como monoterapia
- 1 g / kg durante 2 días

## Antivirales:

- No hay estudios de tratamiento contra HHV6 o CMV.
- En los que se sospecha que contribuyen a complicaciones graves: encefalitis

# Tratamiento: con afectación de órganos severa

## Ciclosporina

- Evidencia es limitada
- Terapia de segunda línea
- No responden a los corticosteroides sistémicos o contraindicación de corticosteroides.

# Pronostico

**Mortalidad: 10% - Ppal causa: necrosis hepática**

**Mejor pronóstico en niños**

**Factores mal pronóstico:**

**Eosinofilia > 6.000**

**Trombocitopenia**

**Pancitopenia**

**Enfermedad renal crónica**

**Compromiso multiorgánico**

**Múltiples enfermedades de base**

**SIRS**

**Coagulopatía, sangrado digestivo**



# SSJ/NET

Síndrome de Stevens-Johnson / Necrólisis epidérmica tóxica

# Epidemiología

Edad: No diferencias

Sexo: SSJ ♂ – NET ♀

Raza: No diferencias

Mortalidad: SSJ 5% - NET 30%

Destrucción aguda epitelios cutáneo y mucoso

# Fisiopatología

## Presencia de ciertos alelos HLA aumentan riesgo

Alelo HLA	Asociación
HLA-B*1502	Carbamazepina
HLA-B*5801	Alopurinol
HLA-A29, HLA-B12, HLA-DR7	Sulfas
HLA-A2 , HLA-B12	AINES
HLA-A*0206, HLA-DQB1*0601	Enfermedad ocular

# Fisiopatología: medicamentos

## Principal factor causal en adultos

- SSJ: 50 – 80% / NET: 80%
- Alopurinol: Causa más común
- ✓ Sobre todo a dosis  $\geq 200\text{mg/d}$
- Sulfas y Carbamazepina
- Cerca de 100 medicamentos asociados

Oliveira A et al. Acta Med Port. 2011; 24 Suppl 4:995-1002

L Allanore, P Wolkenstein, O Chosidow Severe cutaneous adverse reactions to drugs. The lancet. May 2, 2017

Thong BY et al. Asia Pac Allergy. 2013; 3:215-23

# Fisiopatología

Riesgo Alto	Riesgo Intermedio	Riesgo Bajo
Alopurinol	Cefalosporinas	Betabloqueadores
Carbamazepina	Macrólidos	IECAS
Trimetoprim – Sulfa	Quinolonas	Calcioantagonistas
Sulfasalazina	Tetracicilinas	Tiazidas
Lamotrigina	AINES (acéticos, Diclofenaco)	Sulfonilureas
Nevirapina		Insulina
AINES (oxicams, Meloxicam)		AINES (propiónicos, Ibuprofeno)
Fenobarbital		
Fenitoína		

Oliveira A et al. Acta Med Port. 2011; 24 Suppl 4:995-1002  
L Allanore, P Wolkenstein, O Chosidow Severe cutaneous adverse reactions to drugs. The lancet. May 2, 2017  
Thong BY et al. Asia Pac Allergy. 2013; 3:215-23

# Fisiopatología: infecciones

- Principal factor causal en niños
- **>50% de pacientes refieren infección respiratoria alta previa**

Virales	No virales	
Herpes simple (+ común)	Streptococcus pyogenes	Fiebre tifoidea
VIH	Diphtheria	Paracoccidioidomycosis
Coxsackie	Brucellosis	Histoplasmosis
Influenza	Chlamydia trachomatis	Dermatofitosis
Hepatitis	Mycobacterias	Plasmodium sp.
Sarampión	Mycoplasma pneumoniae	Trichomonas sp.
Epstein – Barr (NHL)	Rickettsia sp	

# Fisiopatología

## Malignidad

- Carcinomas
- Hepatocelular y colorrectal asociados con > mortalidad
- Linfomas

## Idiopático

- 25 – 50%

Oliveira A et al. Acta Med Port. 2011; 24 Suppl 4:995-1002

L Allanore, P Wolkenstein, O Chosidow Severe cutaneous adverse reactions to drugs. The lancet. May 2, 2017

Thong BY et al. Asia Pac Allergy. 2013; 3:215-23

Comienza **7 a 21** días tras inicio

Deterioro físico

Fiebre  $>38^{\circ}\text{C}$

Síntomas influenza-like

Dolor cutáneo

de lesiones

- Odinofagia – disfagia
- Linfadenopatías
- Vómito y diarrea ocasionalmente

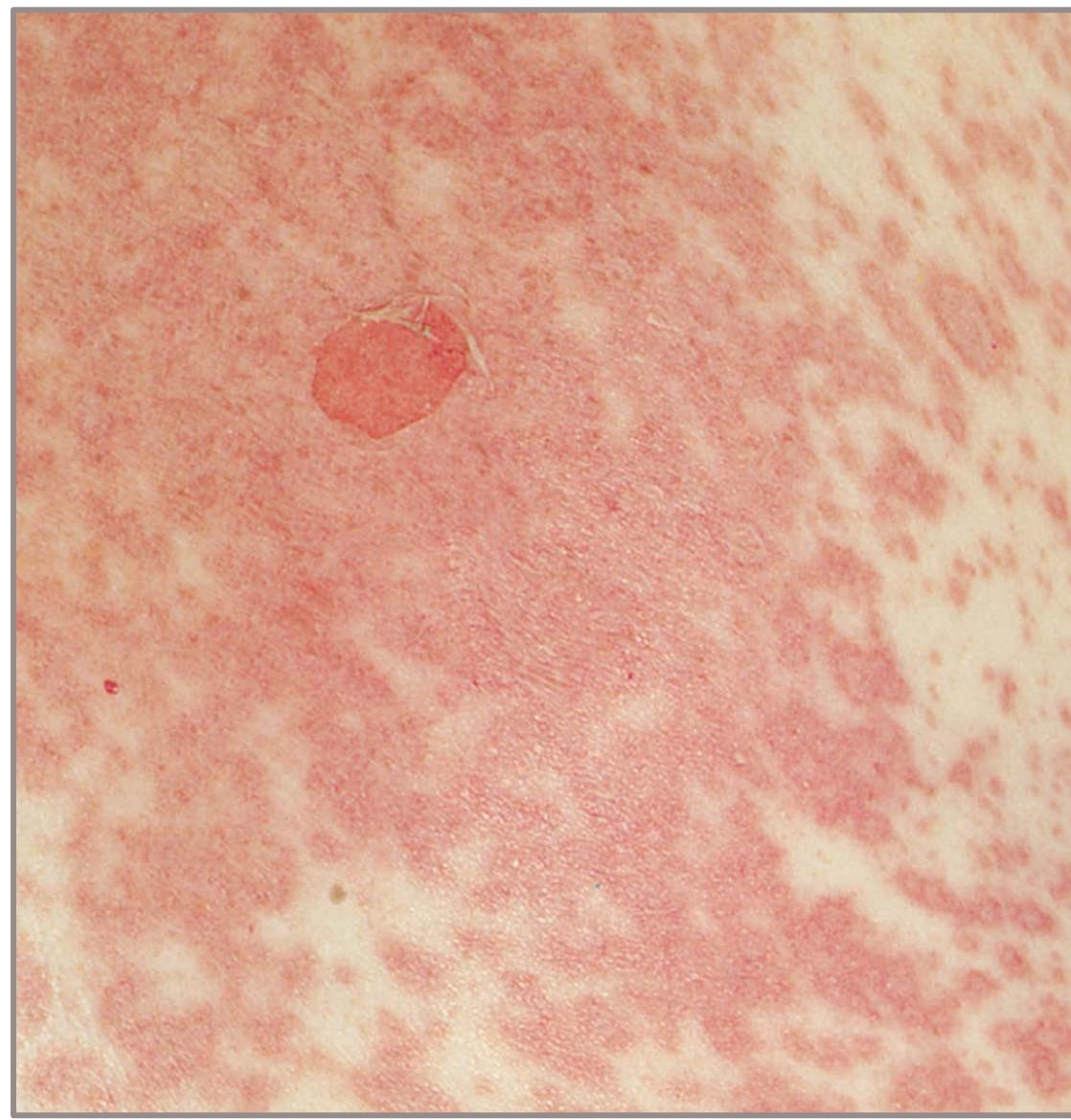
1 – 3 días antes

Cara, tronco  
superior y las  
extremidades  
proximales

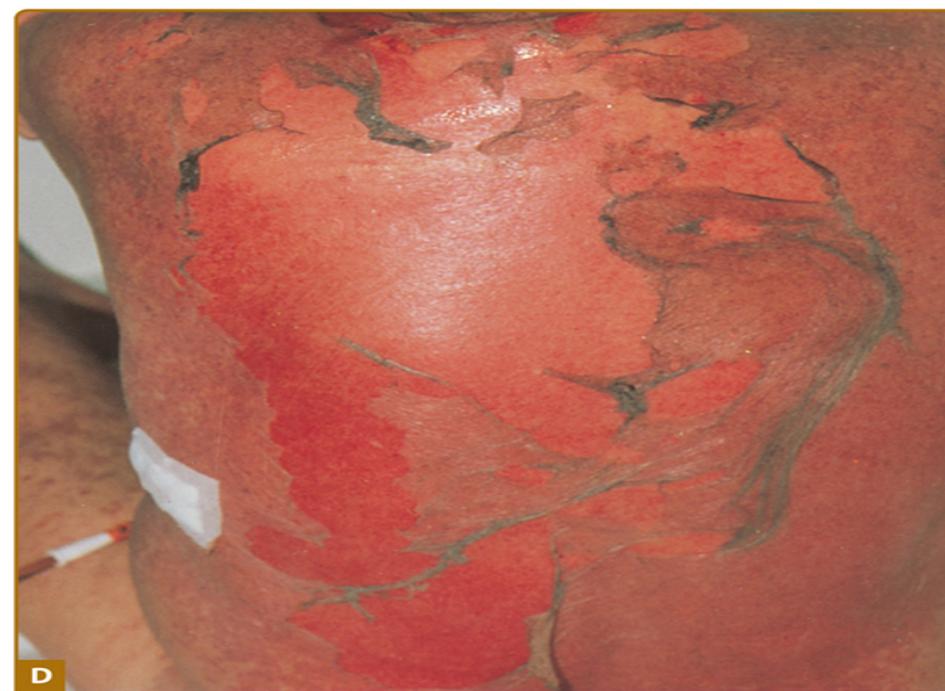


L Allanore, P Wolkenstein, O Chosidow Severe cutaneous adverse reactions to drugs. The lancet. May 2, 2017  
Bologna JL., Jorizzo JL., Schaffer JV. Dermatology. Fourth edition. 2018





Nikosky  
+



**Edema,  
eritema,  
ampollas,  
erosiones,  
costras,  
úlceras,  
necrosis**



- Compromiso ocular
  - Conjuntivitis
  - Erosiones pseudomembranosas conjuntivales
  - Blefaritis
  - Queratitis
  - Síndrome seco
  - Sinequias y Simbléfaron
- Mucosas oral, nasal, orofaríngea, tráqueobronquial, digestiva, genitourinaria, anal



**A**

**B**





<http://dermis.net>





<http://dermis.net>

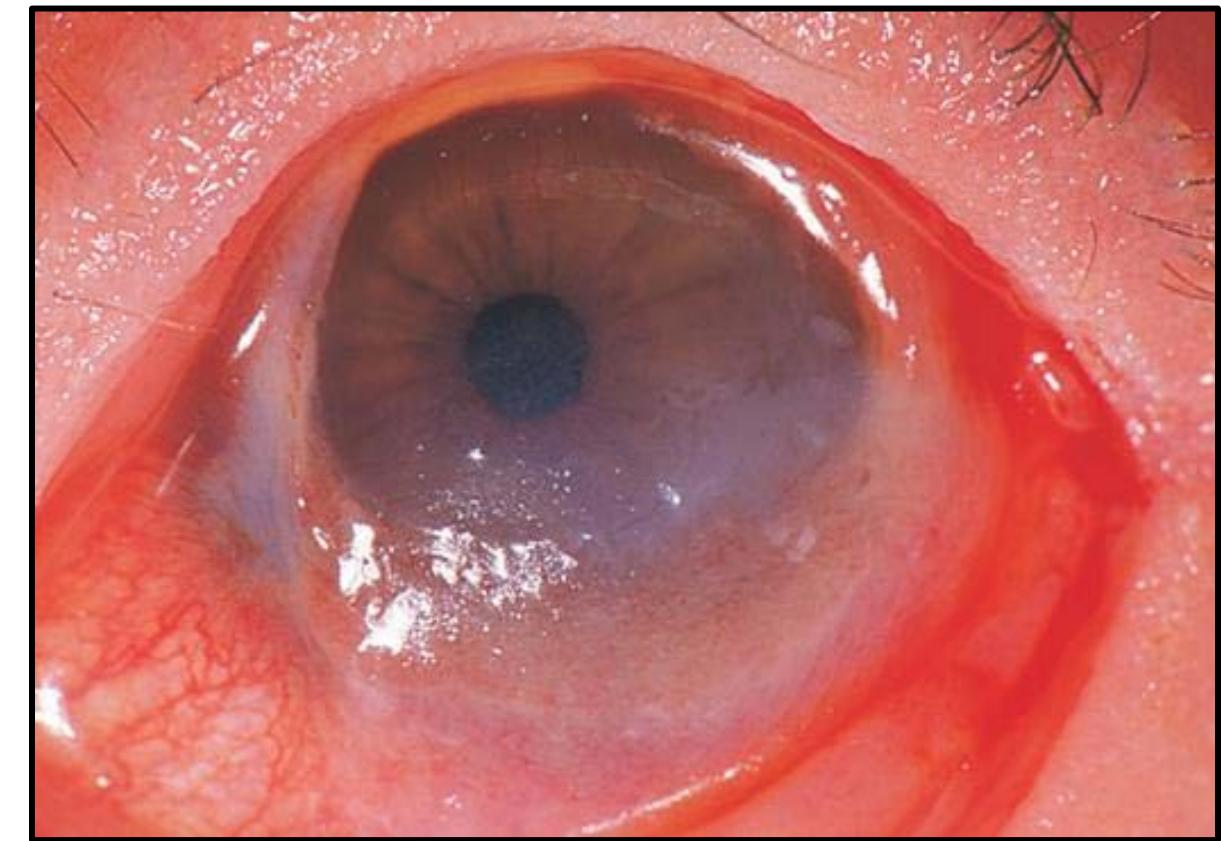
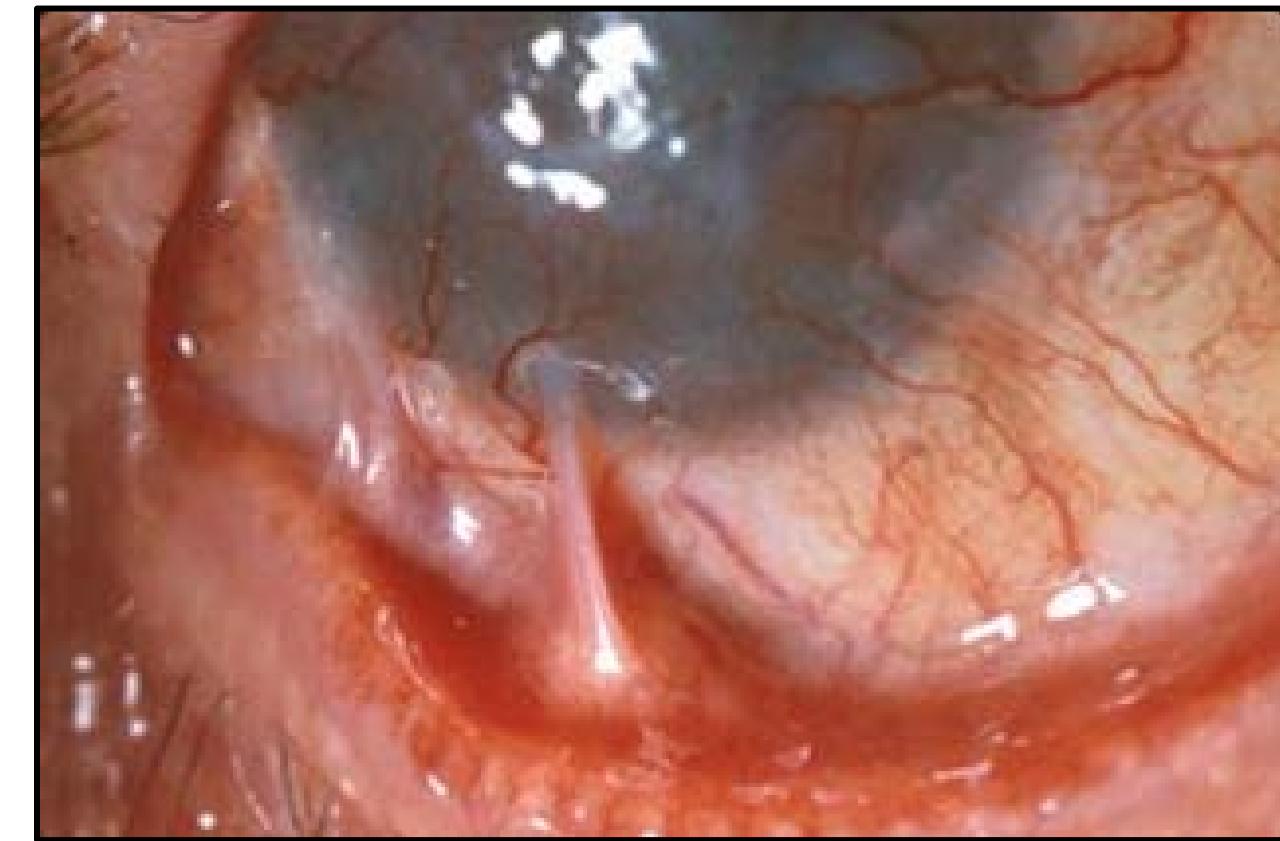






<http://dermis.net>



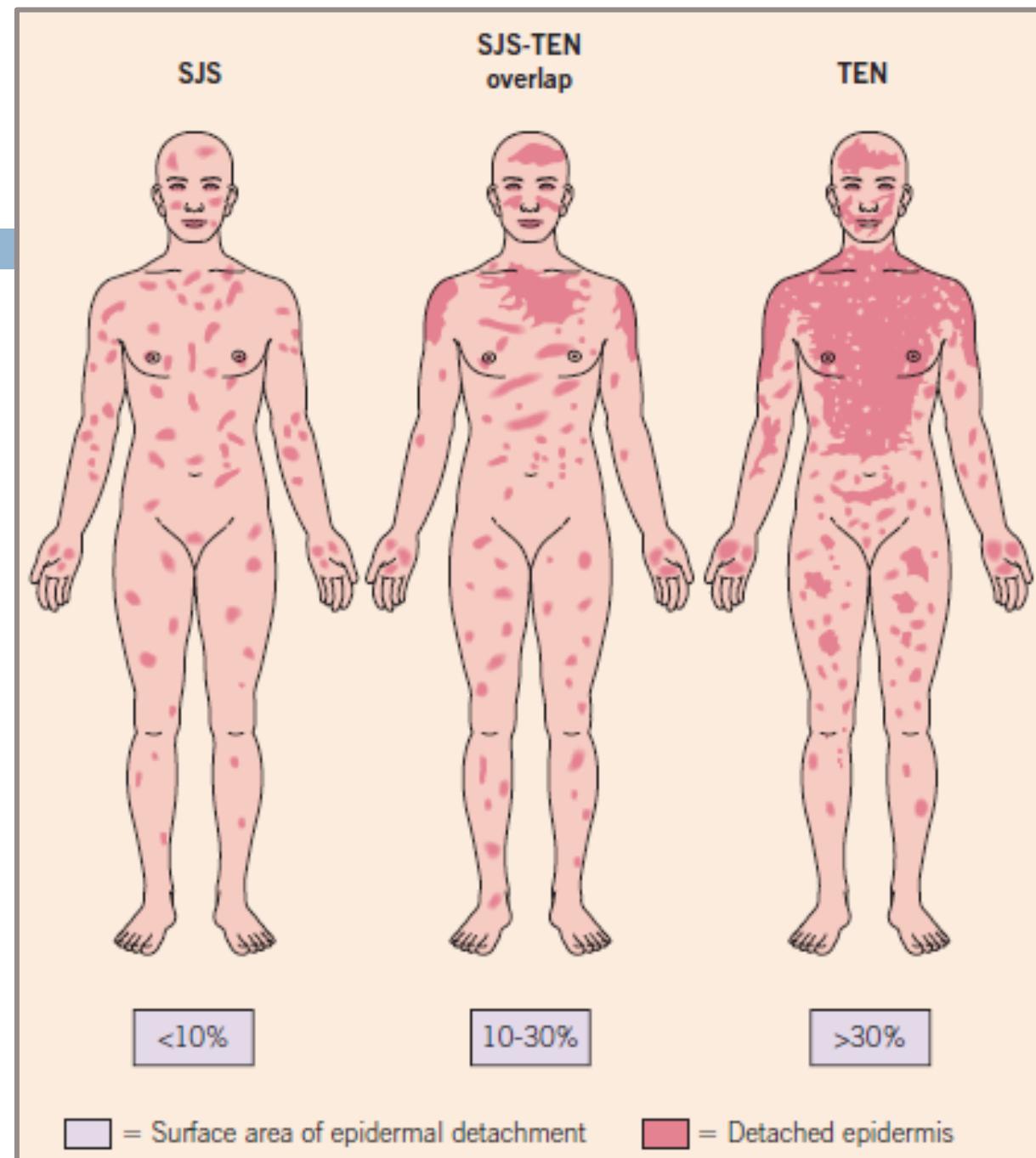




# Clínica

Entidad clínica	SJS	SJS-NET	NET
Lesiones primarias	Oscuros y / o lesiones rojas oscuras diana atípica planas	Oscuros y / o lesiones rojas oscuras diana atípica planas	Eritematoso mal delineada
			Desprendimiento Epidérmico - espontáneo o por la fricción
			lesiones rojas oscuros
			Dianas atípicas planas
Distribución	Las lesiones aisladas	Las lesiones aisladas	Las lesiones aisladas (raro)
	Confluencia (+) en la cara y el tronco	Confluencia (++) en la cara y el tronco	Confluencia (+++) en la cara, tronco y en otros lugares
Afectación de la mucosa	Sí	Sí	Sí
Síntomas sistémicos	Generalmente	Siempre	Siempre
Desprendimiento (% BSA)	<10	10-30	> 30

# Clínica



# Compromiso sistémico:

SIRS

Fiebre (85% casos)

Piel y mucosas: Sobreinfección lesiones

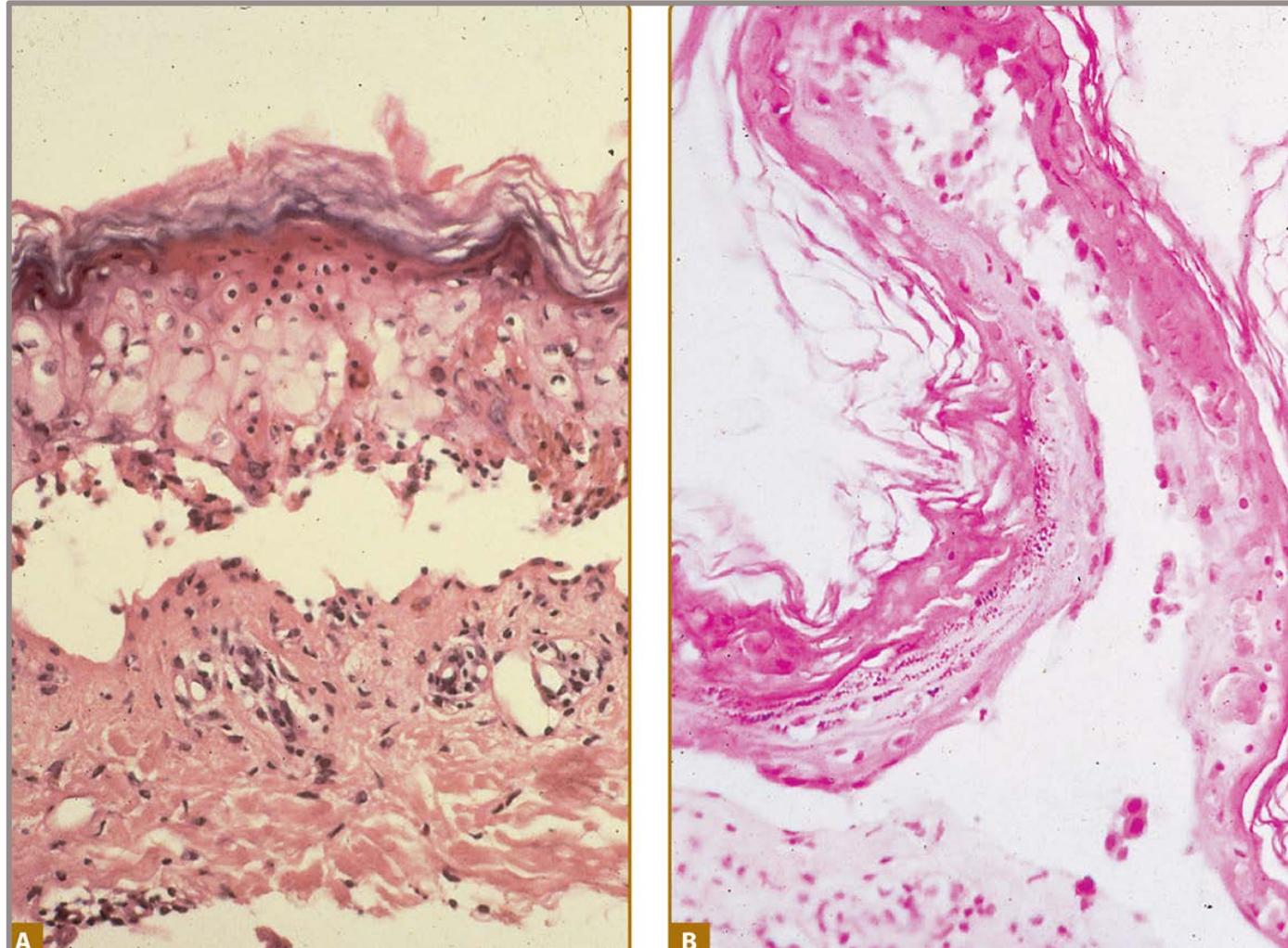
Riñón: Falla renal aguda

Pulmón: Neumonitis, SDRA, bronquiolitis obliterante, enfisema subcutáneo

Hígado: Hepatitis

Sistema nervioso: Alteración sensorio, convulsiones, coma

# Histopatología



2 características principales:  
Necrosis de todo el espesor  
de la epidermis  
Poco infiltrado inflamatorio en  
la dermis  
Desde alteración vacuolar hasta  
ampollas subepidérmicas  
Epidermis: Predominan LTCD8+  
Dermis: Predominan LTCD4+  
Infiltrado perivascular superficial  
Depósitos inmunoglobulina y  
complemento en la unión



REVIEW

# Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: A Concise Review with a Comprehensive Summary of Therapeutic Interventions Emphasizing Supportive Measures

Jeremy A. Schneider · Philip R. Cohen

Received: March 1, 2017

© The Author(s) 2017. This article is an open access publication

# Tratamiento

No hay consensos claros

Pocos pacientes

2 estrategias básicas:

- Manejo de soporte: Descontinuar medicamento sospechoso + Cuidados intensivos
- Inmunomodulación

# Tratamiento: Medidas de soporte

Corrección hidroelectrolítica

Cuidado de heridas

Gasas vaselinadas

Sulfadiazina de plata (gasas y ropas impregnadas)

ATB tópico periorificial e intertriginoso

Enjuagues difenhidramina y aluminio

No ATB sistémicos profilácticos

Antivirales según sospecha etiológica

# Tratamiento: Medidas de soporte

Inmunomoduladores

Ciclosporina

Ciclofosfamida

Corticosteroides sistémicos (> pulsos vs continuo)

No se recomiendan solos

Se recomienda en combinación con Ig IV

IgIV (<2g/k)

# Pronostico

## **SCORTEN (SCORing of Toxic Epidermal Necrolysis) Escala de Severidad**

<b>CRITERIOS CLÍNICOS</b>	<b>SCORE</b>	<b>PROBABILIDAD DE MUERTE</b>
1) — Edad mayor a 40 años	0 – 1	3 %
2) — Malignidad asociada	2	12 %
3) — Taquicardia > a 120 por minuto	3	35 %
4) — Desprendimiento epidérmico mayor al 10 %	4	50 %
5) — Uremia > 28 mg/dl	5 - 7	90 %
6) — Glucemia > 252 mg/dl		
7) — Bicarbonato < 20 mEq/l		

**Mortalidad**

**SSJ: 5% y NET: 30%**

(PEGA)

Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda

# Generalidades

1- 5 casos /año/millón

♀:♂ igual

Aparición de numerosas pústulas sobre eritema edematoso

90% - inducida por medicamentos

# Generalidades

- Antimaláricos hidroxicloroquina
- Diltiazem
- Aminopenicilinas
- Quinolonas
- Sulfonamidas
- Terbinafina

## Antimicrobials most frequently reported as cause of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)

### Antibiotics

Aminopenicillins  
Macrolides  
Cephalosporins  
Quinolones  
Tetracyclines  
Chloramphenicol  
Clindamycin  
Gentamicin  
Isoniazid  
Lincomycin  
Metronidazole  
Trimethoprim/sulfamethoxazole  
Telavancin  
Vancomycin

### Antimycotics

Amphotericin B  
Fluconazole  
Griseofulvin  
Itraconazole  
Ketoconazole  
Nystatin  
Terbinafine

### Other antimicrobials

(Hydroxy-)chloroquine  
Diaphenylsulfone  
Nifuroxazide  
Pyrimethamine  
Protease inhibitors

# Clinica 2 días

Tiempo de aparición: 1 -



Rápido desarrollo de múltiples pústulas < 5 mm, estériles, principalmente no foliculares

Aparece sobre eritema edematoso

Aparecen unas horas posterior a la administración del fármaco

L'Allaire, P Wolkenstein, O Chosidow Severe cutaneous adverse reactions to drugs. The lancet. May 2, 2017

Speeckaert et al. Eur J Dermatol. 2010 Jul;20(4):425-33

# Clínica

- Suele comenzar en cara y zonas intertriginosas
- Se asocian a sensación de quemazón y prurito
- Las lesiones duran de 1 a 2 semanas
- Luego descamación – Resuelve espontánea
- Confluencia ---Nikolsky +



# Clínica



L Allanore, P Wolkenstein, O Chosidow Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *The lancet*. May 2, 2017  
Speeckaert et al. *Eur J Dermatol*. 2010 Jul;20(4):425-33

# Clínica

Fiebre  $>38^{\circ}\text{C}$  (usual/ comienza el mismo día que el exantema)

Leucocitosis – Neutrofilia – Eosinofilia leve

La participación de órganos no es común

- Se ha reportado: aumento leve de transaminasas y disminución reversible del aclaramiento de la creatinina.

# Clínica

Desarrollo rápido de una erupción pustular febril ( $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ) unas horas o días después de comenzar un tratamiento farmacológico

Hallazgos clínicos de docenas a cientos de pústulas no foliculares sobre un fondo eritematoedematoso

Leucocitosis con marcada neutrofilia ( $> 7000 / \mu\text{L}$ )

Frotis y cultivo negativo para bacterias

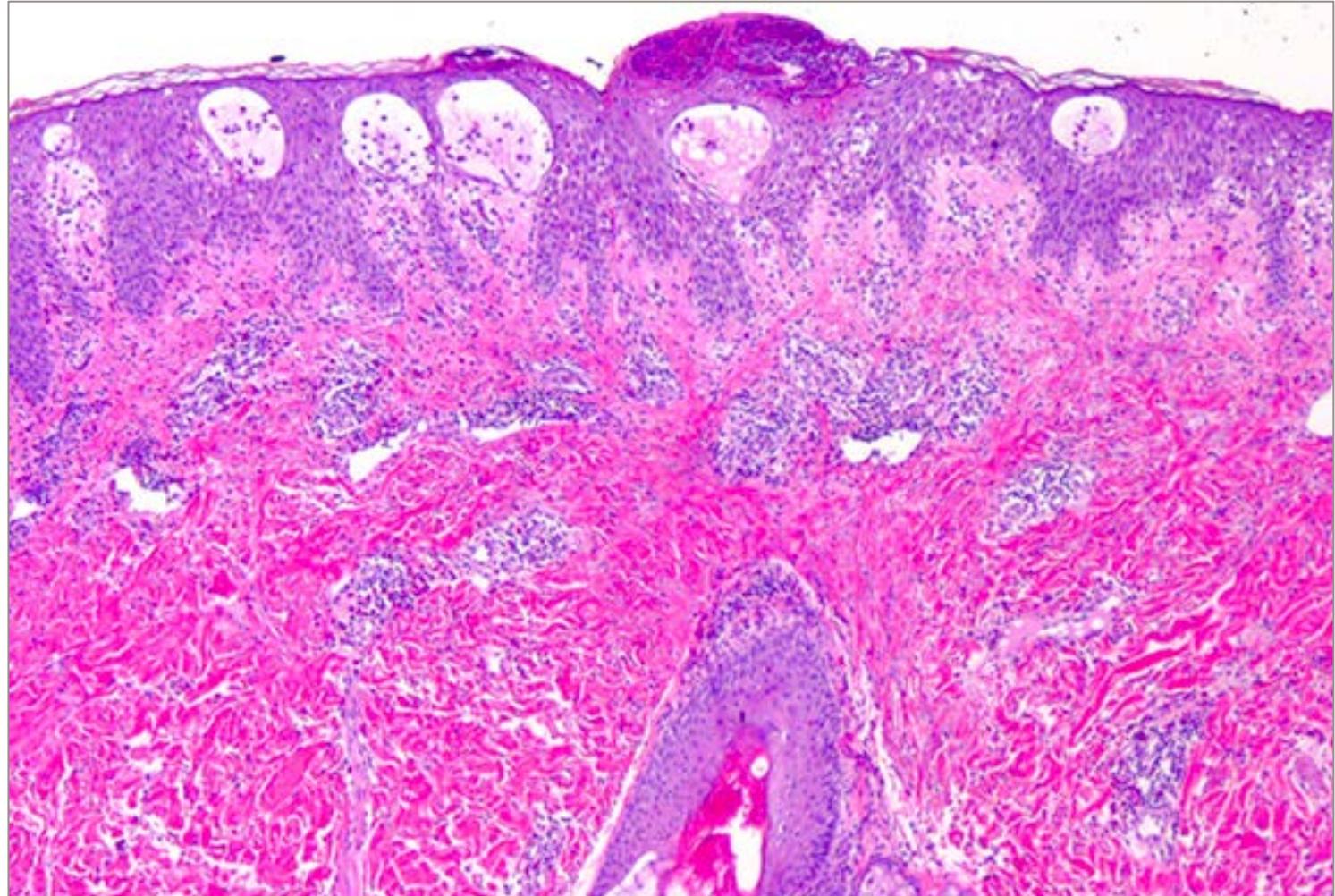
Rápida resolución de la erupción después de la interrupción del fármaco

**Tabla 2. Score diagnóstico de PEGA**

<b>MORFOLOGÍA</b>	
-Pústulas: típicas	2
-Eritema: típico	2
-Distribución: típica	2
-Descamación posterior: sí	1
<b>CURSO</b>	
-Compromiso mucoso: no	0
-Comienzo agudo ( $\leq 10$ d): sí	0
Resolución $\leq 15$ d: sí	0
Fiebre $\geq 38^{\circ}\text{C}$ : no	1
Neutrófilos $\geq 7.000/\text{mm}^3$	0
Histología: pústulas subcórneas	2
<b>Interpretación:</b> $\leq 0$ : no PEGA; 1-4: posible; 5-7: probable, 8-12: definitivo	

# Histopatología

- Pústula espongiforme sub-corneal y / o intraepidérmica
- Edema de la dermis papilar
- Necrosis de queratinocitos individuales
- Infiltrado inflamatorio superficial, intersticial y dérmico de neutrófilos con acentuación perivascular



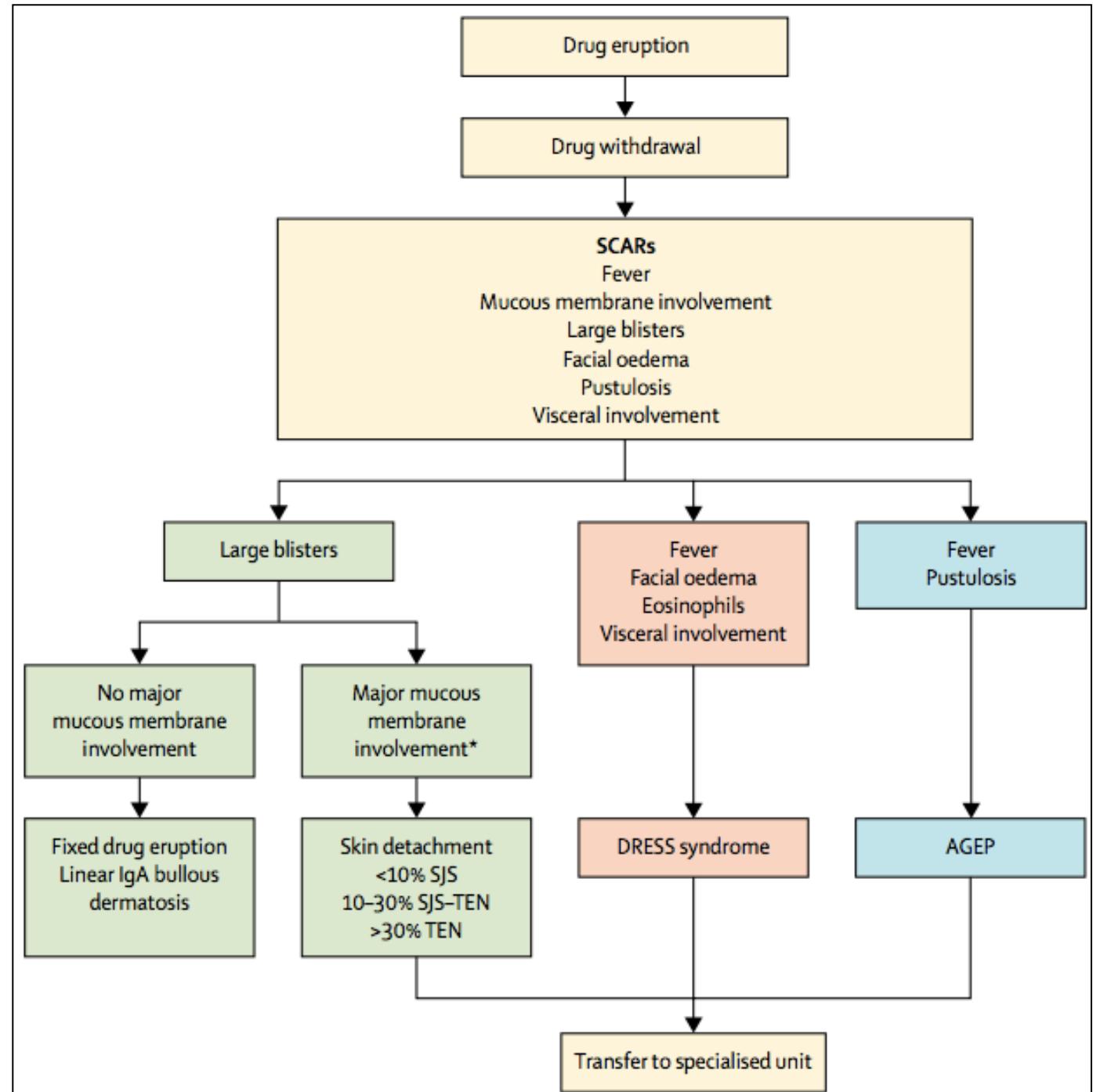
# Tratamiento

Retirar el agente causal

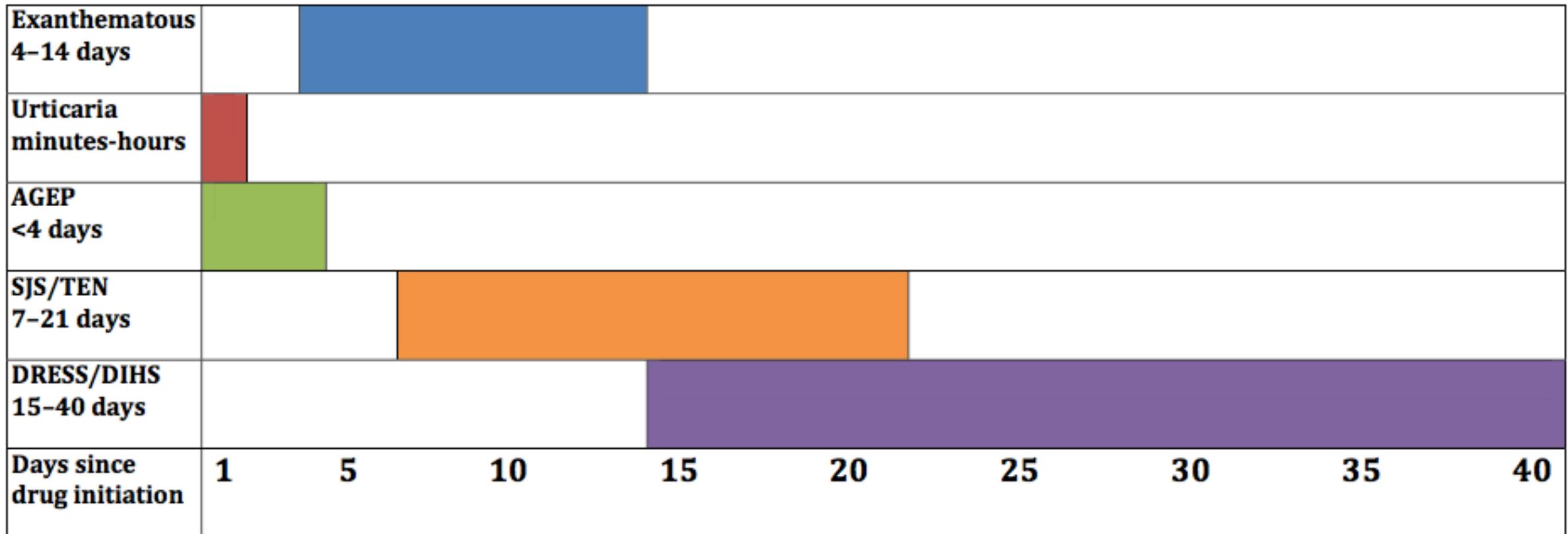
Tratamiento sintomático

- Fase pustular → apósitos húmedos
- Fase descamación → Emolientes
- Corticoides Tópicos → alivio del prurito y la inflamación media (2 veces al día x 1 sem)
  - Su uso se basa en series de casos y experiencia clínica
- Corticoides sistémicos → no hay evidencia de que acorten el curso de la enfermedad

# Conclusiones



# Conclusiones



GRACIAS!

