



ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



NOVEDADES EN DERMATOLOGÍA

Novedades en el diagnóstico de las toxicodermias

C. de la Torre* y H.J. Suh Oh

Servicio de Dermatología, Complejo Hospitalario de Pontevedra, Pontevedra, España

Recibido el 14 de septiembre de 2012; aceptado el 24 de noviembre de 2012
Disponible en Internet el 4 de febrero de 2013

PALABRAS CLAVE

Toxicodermia;
Reacción
medicamentosa;
Hipersensibilidad
medicamentosa;
Exantema
medicamentoso;
Reacción adversa
medicamentosa

KEYWORDS

Toxicoderma;
Drug reaction;
Drug hypersensitivity;
Drug eruption;
Adverse drug reaction

Resumen Las erupciones medicamentosas que afectan a la piel y las mucosas, o toxicodermias, se sitúan en primer lugar entre las reacciones adversas a medicamentos y suponen uno de los desafíos diagnósticos habituales para el dermatólogo. Los avances en el conocimiento de los mecanismos patogénicos implicados en las reacciones adversas a fármacos, en farmacogenética y en farmacoepidemiología, nos permitirán dar respuesta a los principales interrogantes planteados y así anticipar, e incluso prevenir, dichas reacciones.

Muchas de las toxicodermias resultan de reacciones de hipersensibilidad mediadas por células T, con activación de diferentes mecanismos pro-inflamatorios que contribuyen a su heterogeneidad clínica. Algunos aspectos desafían el concepto habitual de procesado y presentación antigénica, habiéndose planteado nuevas hipótesis, como el «concepto p-i», que complementan la teoría hapténica y que permiten explicar, al menos en parte, por ejemplo la preferencia de la localización cutánea de las reacciones a fármacos o cómo algunas infecciones virales incrementan el riesgo de toxicodermia.

En este trabajo se realiza una revisión de estos aspectos patogénicos, del papel de los genes HLA en la predisposición a algunas reacciones adversas graves, así como de otros avances en el diagnóstico de las toxicodermias. Algunos cuadros llamativos de descripción reciente en relación con nuevas medicaciones son comentados someramente.

© 2012 Elsevier España, S.L. y AEDV. Todos los derechos reservados.

Advances in the Diagnosis of Drug Eruptions

Abstract Drug eruptions affecting the skin or mucosas (toxicoderma) are the most common adverse effects of drugs and represent one of the more common diagnostic challenges for the dermatologist. A better understanding of the pathogenic mechanisms of drug reactions, pharmacogenetics, and pharmacoepidemiology will help us to resolve the main dilemmas and to anticipate and even prevent such reactions. Many drug eruptions are due to T cell-mediated hypersensitivity reactions that can involve activation of different proinflammatory mechanisms, which would explain the varied manifestations. Some aspects defy the classical understanding of antigen processing and presentation. New immunological hypotheses, such as the «p-i concept», have been introduced to complement the hapten theory and, at least in part, help to explain why drug reactions tend to affect the skin and why certain viral infections increase the risk of drug eruptions. In this paper we analyze these pathogenic concepts and the role of HLA genes

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ctorre@aedv.es (C. de la Torre).

in the susceptibility to certain severe adverse drug reactions, and also examine other advances in the diagnosis of drug eruptions. We briefly discuss a number of recently described reactions to new drugs.

© 2012 Elsevier España, S.L. and AEDV. All rights reserved.

Introducción

Las reacciones adversas a medicamentos son relativamente frecuentes, siendo las manifestaciones cutáneas las más comúnmente observadas, y aunque generalmente son de evolución benigna y autolimitadas, en algunos casos pueden ser graves e incluso fatales¹⁻³. Lo prioritario en la evaluación de las toxicodermias queda establecido en la identificación y distinción de las reacciones adversas cutáneas graves, las denominadas SCAR, que incluyen el síndrome de Stevens Johnson (SJS), la necrólisis epidérmica tóxica (TEN) y el síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos/reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DISH-DRESS), a las que debe añadirse la pustulosis aguda generalizada exantemática (AGEP). Sin embargo, desafortunadamente nuestro conocimiento actual no permite determinar la verdadera incidencia de estas reacciones, establecer el diagnóstico y su relación causal con seguridad o anticipar su aparición³⁻⁵.

Avances en la patogenia

Mecanismos de hipersensibilidad a fármacos y modelos de estimulación de las células T. El concepto p-i

La mayoría de las reacciones adversas a medicamentos son de tipo A, es decir, predecibles y relacionadas con la actividad farmacológica del medicamento, mientras que en el tipo B se incluyen las llamadas idiosincráticas, las reacciones de intolerancia y las reacciones inmunológicas a las que con frecuencia se etiqueta de reacciones alérgicas o de hipersensibilidad. Estas reacciones de hipersensibilidad son mediadas por diversos mecanismos inmunológicos, los cuales condicionan las manifestaciones clínicas y que a menudo son clasificadas siguiendo el esquema clásico de Gell y Coombs, encuadrándose la mayoría en los tipos I (reacciones de tipo inmediato) y IV (reacciones de tipo retardado).

Las reacciones de hipersensibilidad requieren la participación de las células T que organizan las distintas formas de inflamación, y que a su vez se subclasifican en 4 tipos, Iva a IVd. Para ser inmunogénicos, y por tanto reconocidos por las células T, los medicamentos deben ser químicamente reactivos (haptenos) o moléculas metabolizadas a compuestos reactivos (pro-haptenos). La reacción inmune comienza con la estimulación del sistema inmune innato mediante su unión covalente a receptores de reconocimiento como los *toll-like*; el complejo hapteno-proteína transportadora representa un neoantígeno capaz de ser procesado y presentado a las células T y de unirse tanto a células T como B, desencadenando una respuesta inmune mediada por células o humoral. Una estimulación en exclusiva de las células T requiere interacción con una molécula del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC)^{6,7}.

Este mecanismo de hapteno/pro-hapteno sin embargo no explica la capacidad, observada clínicamente, de algunos medicamentos, que incapaces de ser conjugados y transformados en neo-antígenos pueden desencadenar reacciones de hipersensibilidad. Esta posibilidad, que no precisa de sensibilización previa, ha sido explicada mediante la formulación de una nueva hipótesis de reacción inmunológica: el concepto de interacción farmacológica de los medicamentos con los receptores inmunes o concepto p-i (*pharmacological interaction of drugs with immune receptors*)⁸⁻¹⁰. Según el concepto p-i algunos medicamentos pueden unirse directamente a determinados receptores inmunológicos, y bajo determinadas circunstancias desencadenar una respuesta inmune. Argumentos clínicos como que algunos medicamentos son capaces de estimular una respuesta inmune específica al ser administrados por primera vez, o en un intervalo demasiado breve para soportar la transformación metabólica a un compuesto químicamente reactivo, o que ciertas sustancias inertes, incapaces de formar complejos hapteno-proteína transportadora, muestran positividad en pruebas del parche con infiltración linfocitaria específica, apoyarían este mecanismo, que se explicaría más como una interacción farmacológica que inmunológica. También existen argumentos de tipo inmunológico y farmacológico en su favor, basados sobre todo en estudios sobre clones fármaco-específicos de células T (CCT), que excluyen el procesado o unión covalente a los receptores, como también que estos CCT pueden reaccionar incluso si las células presentadoras de antígenos han sido fijadas con glutaraldehído, estudios cinéticos de activación de las células T, ausencia de restricción MHC de los CCT, etc.^{6,8}.

La presentación de un medicamento a las células T a través de la vía no hapténica (concepto p-i) no requiere una unión covalente del complejo péptido-medicamento presentado por moléculas del MHC, y queda restringida a ciertos fármacos que se unen de forma específica y lábil a receptores de las células T (TCR), precisando de forma adicional una interacción del MHC para la completa activación de las células T⁶.

Según Posadas y Pichler⁶ el concepto p-i permitiría explicar la afectación preferente de la piel, así como la dosis-dependencia de muchas de estas reacciones o la observación de que algunas enfermedades virales constituyen un factor de riesgo por activación linfocitaria.

Concepto p-i y la localización cutánea de las reacciones de hipersensibilidad

El potencial estimulador de la interacción fármaco-TCR dependería de forma decisiva de la facultad de las células T de reaccionar a una señal mínima, como un medicamento, sobre todo por células T de memoria que poseen un bajo umbral de activación comparado con las células *naïve*. La absorción y distribución cutánea del medicamento, la falta de una metabolización potente del mismo en la piel y la

función centinela de algunas de las células T residentes¹¹ podrían justificar los síntomas cutáneos de las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos sistémicos. La facilidad de las células T residentes (CCR8+/CD4+/TCR $\alpha\beta$) a ser estimuladas mediante mecanismo p-i, suplementada por una apropiada co-estimulación de la red cutánea de células presentadoras de antígenos (células dendríticas, células de Langerhans), pondrían en marcha los mecanismos de defensa. La estimulación inicial proveería señales a los queratinocitos y células endoteliales locales que dirigirían la reacción inmune a la piel; al mismo tiempo se produciría activación de células T en ganglios linfáticos, las cuales expresarían CCR6+ y otros marcadores de «homing cutáneo». Las células T locales CCR8+ y las CCR6+ reclutadas evocarían la respuesta inflamatoria predominantemente cutánea que estaría condicionada por el perfil de citoquinas producido por las CCR6+⁶.

Interacción medicamento-virus y riesgo de alergia cutánea

Las erupciones cutáneas por interacción medicamento-virus son ya conocidas desde hace años, sobre todo por las erupciones observadas en adolescentes en tratamiento con aminopenicilinas en el curso de evolución de la mononucleosis infecciosa. Estas erupciones fueron inicialmente consideradas como un fenómeno no-alérgico, dado que no recurrían después de la remisión de la fase aguda de la infección por el VEB, sin embargo posteriormente pudo comprobarse una sensibilización real a la amoxicilina y ampicilina¹². Asimismo se ha identificado un mayor riesgo de reacción medicamentosa cutánea en pacientes con el VIH, en los que se observó además reactivación de otros virus (CMV, VEB, HHV6)¹³. Diversos estudios han evidenciado una íntima relación entre herpesvirus y el síndrome de hipersensibilidad inducido por medicamentos o el DRESS^{14,15}.

Se han propuesto diversas hipótesis para explicar esta interacción, como una alteración por los virus del metabolismo del medicamento, que el propio fármaco induzca una reactivación viral que sería la responsable de la erupción, que el virus desencadene el reconocimiento del fármaco como un antígeno o que la infección viral altere la represión normal de la respuesta inmune y favorezca la aparición de la erupción. Según el concepto p-i algunos medicamentos puentean el sistema inmune innato y estimulan células T de memoria debido a reactividad cruzada con antígenos peptídicos, y esto puede explicar la alta incidencia de reacciones asociadas a algunas infecciones o enfermedades autoinmunes. Según este argumento CCT fármaco-específicos albergan receptores que reconocen péptidos y un estímulo general de las células T, como en casos de infección por herpesvirus supondría un riesgo de reacción medicamentosa por hipersensibilidad. Picard et al.¹⁶ han demostrado reactivación de virus de la familia de herpesvirus (VEB, VHH-6 o VHH-7) en el 76% de una serie de 40 pacientes con DRESS secundario a carbamacepina, alopurinol o sulfametoxazol. En todos los pacientes se encontraron linfocitos T CD8+ circulantes activados con marcadores de «homing cutáneo» y productores de TNF alfa e INF gamma, siendo mayor la producción de citocinas en los pacientes con mayor afectación visceral; al mismo tiempo se identificaron, tanto en la

sangre como en la piel, el hígado y los pulmones, poblaciones expandidas de linfocitos T CD8+ compartiendo un mismo perfil de receptores, por lo que según estos autores los síntomas del DRESS estarían mediados por linfocitos dirigidos contra herpes virus, sobre todo el VEB.

Un aspecto llamativo es la publicación reciente de una serie de casos de DRESS agrupados de forma epidémica, sin que los autores hayan podido identificar un factor común en cuanto a la clase de fármaco o tipo de virus reactivado, por lo que plantean la posibilidad de un fenómeno ambiental inicial común que pueda favorecer la reactivación de un virus de la familia de los herpesvirus y el subsiguiente desarrollo de la erupción medicamentosa¹⁷.

Genética de las reacciones medicamentosas. Restricción MHC y asociación con alelos HLA específicos en hipersensibilidad medicamentosa

El estudio de diferentes variables genéticas que pueden influir en la respuesta individual a los fármacos mediante la farmacogenética ha experimentado un importante desarrollo en los últimos años. Las reacciones adversas son imposibles de predecir de forma individual, sin embargo estudios recientes de farmacogenómica y la demostración de una estrecha relación entre el MHC clase I y algunas reacciones de hipersensibilidad cutánea a determinados fármacos supone en la actualidad un formidable avance de cara a la medicina personalizada.

Los estudios se han centrado sobre todo en el área de los genotipos HLA y su posible asociación con reacciones cutáneas graves (SCAR). En la actualidad se han descrito asociaciones de alelos HLA específicos y algunas reacciones graves a algunos medicamentos en determinados grupos poblacionales, como: HLA-B*1502 y el SJS/NET inducido por carbamacepina o fenitoína, HLA-B*5801 y SJS/NET inducido por alopurinol o HLA-B*5701 e hipersensibilidad por abacavir. La relación entre el alelo HA-B*5701 y el abacavir es tan fuerte que algunos estudios han demostrado que permiten reducir la incidencia de las reacciones de hipersensibilidad y la FDA ha recomendado el *screening* previo a la prescripción. Otros estudios también han sido de ayuda por ejemplo con las reacciones a carbamacepina. Además también se ha sugerido un efecto protector del HLA, como en la presencia de HLA-B*0702 contra las reacciones adversas graves por carbamacepina en raza caucásica. En la actualidad se plantea si el *screening* farmacogenético puede predecir el riesgo de reacciones de hipersensibilidad, aunque existen dificultades adicionales como la prevalencia variable de un alelo específico en una población determinada o la falta de disponibilidad de métodos rápidos de detección¹⁸⁻²².

La asociación con el HLA se explicaría por la presentación de determinados péptidos por un alelo determinado; según el concepto p-i el medicamento se uniría a determinados TCR que precisarían una interacción suplementaria con la molécula HLA, que únicamente podría ser facilitada por un alelo HLA específico, y en cuya ausencia el fármaco no sería suficiente para provocar el estímulo inmune⁷⁻⁹.

Un estudio reciente de Ko et al.²³ investiga el papel específico de las células T y demuestra, en casos de SJS inducido por carbamacepina, que se requiere además de un

alelo HLA relevante, una secuencia única y también relevante del receptor de las células T, de forma que un número limitado de clones de células T (CCT) interactúan con el complejo MCH/péptido/medicamento. Estas células T CD8+ oligoclonales fármaco-específicas se expanden produciendo moléculas citotóxicas como la granulisin. Este estudio supone un importante avance, pero queda por resolver si es aplicable a otros medicamentos y a otras poblaciones²⁴.

Todavía son muchos los interrogantes, como las diferencias en la presentación clínica de las reacciones adversas, la evolución con afectación cutánea o sistémica, etc. Dado que estas asociaciones genéticas no son necesarias ni suficientes para explicar todas las reacciones, esta aproximación genómica precisa de estudios funcionales adicionales para su total comprensión.

Diagnóstico de las reacciones adversas a medicamentos

Básicamente el diagnóstico de las toxicodermias consiste en la evaluación de la historia, la relación temporal (*timing*) con la administración del fármaco, el conocimiento de las erupciones más frecuentes relacionadas con determinados fármacos, la utilización de fuentes de referencia ante un caso concreto (bases de datos, descripción de casos...), etc. La biopsia solo es de utilidad en algunos casos y en relación con algunos medicamentos²⁵. El estándar de oro, que sería la reintroducción o la prueba de provocación con el medicamento, no siempre es factible, adecuada o ética²⁶. La prevención, a pesar de los avances en farmacogenética comentados, básicamente consiste en la obtención de información sobre efectos adversos previos documentados en la historia clínica y en la utilización, si es posible, de alternativas de menor riesgo al prescribir una medicación, dado que no existe forma de predecir una reacción adversa en un paciente concreto.

Sabemos que en la actualidad y para la mayoría de las reacciones a medicamentos no existen pruebas validadas ni *in vivo* ni *in vitro*. Los mayores esfuerzos se orientan a establecer medios de diagnóstico y prevención de las reacciones adversas cutáneas graves.

Los test cutáneos para alergia a medicamentos han sido bien estudiados, por ejemplo en relación con la penicilina o los anestésicos, pero su utilidad es limitada. Una de las exploraciones más accesibles para confirmar la imputabilidad de un fármaco en las reacciones cutáneas adversas por hipersensibilidad de tipo retardado es la prueba del parche. A pesar de su positividad tanto en reacciones exantemáticas maculopapulosas leves como en algunas de las reacciones adversas graves, las pruebas epicutáneas no siempre están estandarizadas para el estudio de las reacciones adversas cutáneas. La ventaja de los *patch-tests* es que podrían ser realizados con cualquier medicamento y de forma ambulatoria, dado el bajo riesgo de recaída de la toxicodermia, sin embargo tienen el inconveniente de que los resultados son muy variables dependiendo del tipo de medicamento y del tipo de reacción observada^{27,28}.

Los test de activación y transformación linfocitaria son complejos, solo están estandarizados para algunos fármacos y no siempre poseen suficiente especificidad, y los estudios de aislamiento de clones celulares

específicos (CCT) frente a fármacos o el perfil de los mediadores implicados están reservados a laboratorios de investigación^{29,30}.

Uno de los posibles marcadores de reacción adversa grave de tipo SJS/TEN es la granulisin³¹. La granulisin muestra acción citotóxica y desempeña un importante papel en la defensa contra distintos patógenos, induciendo apoptosis de las células diana mediante un mecanismo que implica entre otros a las caspasas, siendo las células NK uno de sus principales orígenes. La granulisin ha sido identificada como la molécula citotóxica más potente en el fluido de las ampollas y en el suero de los pacientes del SJS/TEN, siendo valorada incluso como un posible marcador precoz de la enfermedad. Recientemente Fujita et al.³² han desarrollado mediante inmunocromatografía un método para la detección rápida mediante tira de la granulisin; este test, pendiente de validación, permitiría distinguir el SJS/TEN de otras toxicodermias ordinarias, incluso antes de que se generalice la formación de ampollas. Sin embargo, Schlapbach et al.³³ han estudiado la expresión de la granulisin por las células NKp46+, el marcador más selectivo de las células NK, en otras reacciones como el exantema fijo medicamentoso, los exantemas maculopapulosos leves y la AGEP, concluyendo que la extensión del daño epidérmico no puede ser únicamente atribuido a la granulisin y que la activación y reclutamiento epidérmico de las NKp46+ probablemente ejerza también un papel en determinar la gravedad de las reacciones adversas.

Nuevas manifestaciones clínicas asociadas a fármacos

Manifestaciones cutáneas de los nuevos tratamientos de la hepatitis C

Las manifestaciones dermatológicas de la infección por el virus de la hepatitis C son bien conocidas y discutidas en la literatura, como también lo son las manifestaciones adversas de su tratamiento basadas en la utilización de la combinación de interferón/peginterferón/ribavirina^{34,35}. Recientemente han sido aprobados nuevos agentes antivirales contra el VHC como el boceprevir y el telaprevir, como parte de una triple terapia combinada con peginterferón y ribavirina, que ha demostrado mayor respuesta virológica, con reducción del tiempo de tratamiento tanto en pacientes *naïve* como en pacientes previamente tratados, aunque también se ha comprobado una mayor frecuencia de efectos adversos dermatológicos, según recogen Cacoub et al.³⁶ en su reciente revisión; estos autores refieren que según los estudios en fase II/III con telaprevir, en la mitad de los pacientes se observa erupción cutánea similar a la observada con peginterferón/ribavirina, que en más del 90% de los pacientes es calificada de leve o moderada (grados 1 y 2) y no progresiva, y que solo en algunos pacientes precisó la retirada del tratamiento con resolución de los síntomas. En el plan de manejo de estos pacientes se considera oportuna la retirada de la medicación en casos de erupción severa (grado 3) y alerta en casos de erupción progresiva no encuadrable en dermatitis asociada a tratamiento de VHC, en los que se deben valorar los criterios que permiten descartar

una reacción cutánea grave (SCAR) y en este caso supresión inmediata del tratamiento³⁶.

Exantema medicamentoso simétrico intertriginoso y flexural

Individuos previamente sensibilizados a un alérgeno por contacto pueden, tras exposición sistémica al mismo, desarrollar un cuadro clásicamente denominado como dermatitis sistémica de contacto, una de cuyas presentaciones más conocidas es el denominado síndrome del babuino (SB), término acuñado por Andersen et al. en 1984³⁷. Posteriormente Hausermann et al.³⁸, examinando una serie de 100 casos de SB, encontraron que aproximadamente en la mitad de los mismos no se podía demostrar sensibilización cutánea previa, proponiendo para este grupo el término *Symmetric drug-related intertriginous and flexural exantema* (SDRIFE) como una forma peculiar de erupción medicamentosa con clínica parecida al auténtico SB.

Recientemente Miyahara et al.³⁹ realizan una revisión del SB, refieren los posibles mecanismos que han sido implicados en este tipo de erupciones, desde reacciones de hipersensibilidad retardada a fenómeno de *recall* o reacciones de tipo p-i (interacción farmacológica con inmunorreceptores) y proponen una nueva clasificación que incluiría el SB clásico, históricamente equivalente al exantema mercurial, el SB inducido por medicamentos tópicos, el SB inducido por medicamentos sistémicos (SDRIFE), así como patrones de tipo SB inducidos por infecciones y otros cuadros de patrón SB. Dado el amplio abanico de dermatosis que se pueden presentar como una erupción intertriginosa simétrica, y el número creciente de medicaciones implicadas en la dermatitis sistémica de contacto y el SB de origen medicamentoso (SDRIFE), esta posibilidad debe ser tenida en cuenta en la evaluación de pacientes con dicha manifestación clínica⁴⁰.

Fotosensibilidad por voriconazol

El voriconazol es un antifúngico triazólico de amplio espectro ampliamente utilizado en pacientes inmunodeprimidos con frecuentes reacciones adversas, incluyendo una fotosensibilidad peculiar dado que presenta tanto manifestaciones de tipo agudo como crónico, cuyo mecanismo no es del todo conocido. Pueden observarse cuadros reversibles de tipo eritema solar e incluso seudoporfiria cutánea tarda, y recientemente se han descrito casos de lesiones pigmentarias fotoexpuestas, incluso en pacientes en edad pediátrica, que sugieren fotoenvejecimiento con daño solar crónico, así como posible asociación con cáncer cutáneo e incluso melanoma⁴¹⁻⁴⁴. Cowen et al.⁴³ revisan el posible papel de la fotosensibilización del voriconazol y sugieren que, dado que con frecuencia se utiliza de forma prolongada, sobre todo en una población inmunodeprimida de alto riesgo y en pacientes ambulatorios, debieran implementarse medidas estrictas de proliferaxis y fotoprotección, máxime en aquellos pacientes con signos de daño solar o historia previa de cáncer cutáneo.

Vasculopatía inducida por levamisol

Uno de los cuadros más llamativos de reciente descripción es el de la vasculopatía inducida por cocaína adulterada con

levamisol, inicialmente descrita en 2010^{45,46}, que se presenta con un patrón característico de púrpura retiforme y equimosis con necrosis, afectando de forma preferente a los pabellones auriculares, la nariz, las mejillas y menos frecuentemente al tronco y a las extremidades, con un sustrato histopatológico de trombosis microvascular con o sin vasculitis leucocitoclástica y asociando neutropenia. Dada la amplia utilización del levamisol como agente de corte en la adulteración de la cocaína, por sus posibles efectos potenciadores y «firma» para su seguimiento y el extenso mercado de distribución de dicha droga, es preciso conocer este cuadro que puede introducirse en nuestro medio y plantea un importante diagnóstico diferencial con otras vasculitis y vasculopatías.

Efectos secundarios cutáneos de las nuevas terapias oncológicas

Los tratamientos antitumorales producen frecuentes efectos secundarios y reacciones adversas cutáneas. Además de los fármacos citotóxicos, los avances en el conocimiento de los mecanismos de la oncogénesis han permitido el desarrollo de nuevas terapias antitumorales específicas contra determinadas moléculas (terapias dirigidas) y nuevos agentes terapéuticos inmunológicos. Con su introducción se han descrito distintos efectos adversos cutáneos más o menos específicos y relativamente frecuentes, que a veces se correlacionan con la respuesta tumoral, y que aunque ocasionalmente graves, no suelen limitar la continuidad del tratamiento. De estas reacciones las más frecuentes se observan con los inhibidores del receptor de crecimiento epidérmico (EGF-R) y los estabilizadores del uso mitótico (taxanos)^{47,48}.

Uno de los aspectos más llamativos de las terapias oncológicas dirigidas es el desarrollo de neoplasias cutáneas observadas en pacientes tratados con inhibidores de las cinasas como el sorafenib. Estos tumores están en el espectro de neoplasias queratinocíticas, como queratosis actínicas, queratoacantomas, carcinomas espinocelulares y aun carcinoma basocelular, y se caracterizan por su buen pronóstico e incluso la regresión al suspender el tratamiento con sorafenib. Recientemente se ha autorizado el uso del vemurafenib, un inhibidor de BRAF, para el tratamiento del melanoma no operable o metastásico que presente una mutación BRAF V600E, observándose también y de forma frecuente el desarrollo tanto de queratoacantomas como carcinoma espinocelular. La hipótesis manejada básicamente sería que en las células que no portan la mutación BRAF, como los queratinocitos, los inhibidores RAF podrían inducir una activación de la vía MAPK (proteínas cinasas activadas por mitógenos) que conduciría a la proliferación queratinocítica; el perfil mutacional en tumores de pacientes tratados con inhibidores RAF, mutaciones RAS, apoyaría un mecanismo de inducción tumoral con crecimiento acelerado de las lesiones por activación de la vía MAPK⁴⁹⁻⁵³.

Otro aspecto a destacar dentro de los efectos adversos cutáneos por terapia oncológica es la existencia de un grupo de reacciones caracterizadas por la presencia de lesiones eritemato-edematosas, dolorosas, en ocasiones ampollas y autorresolutivas, localizadas sobre todo en las manos, los pies, los codos, las rodillas, los pabellones

auriculares y las áreas intertriginosas, que con frecuencia aparecen solapadas. Estos cuadros descritos en las últimas décadas han sido etiquetados bajo diferentes epígrafes (eritrodisestesia, eritrodisestesia acral, eritema acral, síndrome mano-pie, eritema acral inducido por quimioterapia, erupción intertriginosa de la quimioterapia, hidradenitis ecrina neutrofílica y siringometaplasia ecrina asociadas a quimioterapia, dismaduración epidérmica, etc.) basados en su morfología clínica, su localización, su sintomatología o sus características histológicas⁵⁴⁻⁵⁹. Para este grupo, aparentemente heterogéneo, dado que se puede demostrar un espectro con superposición de manifestaciones tanto clínicas como histológicas, e incluso en relación con los fármacos desencadenantes, Bologna et al.⁶⁰ han propuesto el término de eritema tóxico de la quimioterapia. Los autores argumentan el beneficio de la implantación de este término integrador basándose en que tipifica y caracteriza un tipo de reacción identificable, elimina terminologías que pueden resultar confusas (siringometaplasia, dismaduración epidérmica, etc.), indica su naturaleza, excluyendo procesos infecciosos o alérgicos y alerta al clínico sobre el hecho de que se trata de un cuadro relacionado con el tratamiento quimioterápico que puede resolverse y recurrir bajo el mismo esquema terapéutico, y además facilita el entendimiento entre los diferentes especialistas implicados en su identificación y manejo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes y que todos los pacientes incluidos en el estudio han recibido información suficiente y han dado su consentimiento informado por escrito para participar en dicho estudio.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Bigby M, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston collaborative surveillance program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA*. 1986;256:3358-63.
- Hunziker T, Kunzi UP, Braunschweig S, Zehnder D. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy*. 1997;52:388-93.
- Heinzerling LM, Tomsitz D, Anliker MD. Is drug allergy less prevalent than previously assumed? A 5-year analysis. *Br J Dermatol*. 2012;166:107-14.
- Kelly JP, Auquier A, Rzany B, Naldi L, Bastuji-Garin S, Correia O, et al. An international collaborative case-control study of severe cutaneous adverse reactions (SCAR). Design and methods. *J Clin Epidemiol*. 1995;1099-108.
- Sidoroff A, Halevy S, Bavink JN, Vaillant L, Roujeau J-C. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)- a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol*. 2001;28:113-9.
- Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions- new concepts. *Clin Exp Allergy*. 2007;37:989-99.
- Adam J, Pichler WJ, Yerly D. Delayed drug hypersensitivity: models of T-cell stimulation. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;71:701-7.
- Pichler WJ, Beeler A, Keller M, Lerch M, Posadas S, Schmid D, et al. Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: the p-i concept. *Allergol Int*. 2006;55:17-25.
- Pichler WJ. The p-i concept: pharmacological interaction of drugs with immune receptors. *WAO Journal*. 2008;1:96-102.
- Hausmann O, Schnyder B, Pichler WJ. Etiology and pathogenesis of adverse drug reactions. *Chem Immunol Allergy*. 2012;97:32-46.
- Schaerli P, Ebert L, Willmann K, Blaser A, Roos RS, Loetscher P, et al. A skin-selective homing mechanism for human immune surveillance T cells. *J Exp Med*. 2004;199:1213-21.
- Renn CN, Straff W, Dorfmueller A, Al-Masaoudi T, Merk HF, Sachs B. Amoxicillin-induced exanthema in young adults with infectious mononucleosis: demonstration of drug-specific lymphocyte reactivity. *Br J Dermatol*. 2002;147:1166-70.
- Eliasiewicz M, Flahault A, Roujeau J-C, Fillet AM, Challine D, Mansouri S, et al. Prospective evaluation of risk factors of cutaneous drug reactions to sulfonamides in patients with AIDS. *J Am Acad Dermatol*. 2002;47:40-6.
- Shiohara T, Inaoka M, Kano Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesvirus and antiviral and antidrug immune responses. *Allergol Int*. 2006;55:1-8.
- 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;157:934-40.
- 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.
- Bollaert M, Jeulin H, Waton J, Gastin I, Tréchet P, Rabaud C, et al. Six cases de DRESS printaniers. *Ann Dermatol Venerol*. 2012;139:15-22.
- Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*. 2004;428:486.
- Man CB, Kwan P, Baum L, Yu E, Lau KM, Cheng AS, et al. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia*. 2007;48:1015-8.
- Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halevy S, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18:99-107.
- Park WB, Choe PG, Song KH, Lee S, Jang HC, Jeon JH, et al. Should HLA-B*5701 screening be performed in every ethnic group before starting abacavir. *Clin Infect Dis*. 2009;48:365-7.
- Fernando SL, Broadfoot AJ. Prevention of severe cutaneous adverse drug reactions: the emerging value of pharmacogenetic screening. *CMAJ*. 2010;182:476-80.
- Ko TM, Chung WH, Wei CY, Shih HY, Chen JK, Lin CH, et al. Shared and restricted T-cell receptor use is crucial for

- carbapenem-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:1266–76.
24. Roujeau J-C, Bricard G, Nicolas JF. Drug-induced epidermal necrolysis: important new piece to end the puzzle. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:1277–8.
 25. Brönnimann M, Yawalkar N. Histopathology of drug-induced exanthems: is there a role in the diagnosis of drug allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5:317–21.
 26. Davidovici BB, Wolf R. The challenge of drug-rechallenge: Facts and controversies. *Clin Dermatol.* 2010;28:349–53.
 27. Barbaud A. Patch-tests medicamenteux dans l'exploration des toxicodermies. *Ann Dermatol Venerol.* 2009;136:635–44.
 28. Fuertes L, García-Cano I, Ortiz de Frutos J, Vanaclocha F. La imputabilidad de la lamotrigina en el exantema medicamentoso aumenta con las pruebas epicutáneas. *Actas Dermosifiliogr.* 2011;102:64–6.
 29. Kano Y, Hirahara K, Mitsuyama Y, Takahashi R, Shiohara T. Utility of the lymphocyte transformation test in the diagnosis of drug sensitivity: dependence on its timing and the type of drug eruption. *Allergy.* 2007;62:1439–44.
 30. Zawodniak A, Lochmatter P, Yerly D, Kawabata T, Lerch M, Yawalkar N, et al. In vitro detection of cytotoxic T and NK cells in peripheral blood of patients with various drug-induced skin diseases. *Allergy.* 2010;65:376–84.
 31. Chung WH, Hung SI, Yang JY, Su SC, Huang SP, Wei CY, et al. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med.* 2008;14:1343–50.
 32. Fujita Y, Yoshioka N, Abe R, Murata J, Hishina D, Mae H, et al. Rapid immunochromatographic test for serum granulysin is useful for the prediction of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65:65–8.
 33. Schlapbach C, Zawodniak A, Irla N, Adam J, Hunger RE, Yerly D, et al. NKp46+ cells express granulysin in multiple cutaneous adverse drug reactions. *Allergy.* 2011;66:1469–76.
 34. Lübke J, Kerl K, Negro F, Saurqat J-H. Clinical and immunological features of hepatitis-C treatment associated dermatitis in 36 prospective cases. *Br J Dermatol.* 2005;153:1088–90.
 35. Conde-Taboada A, de la Torre C, Feal C, Mayo E, Gonzalez-Sixto B, Cruces MJ. Meyerson's naevi induced by interferon alfa plus ribavirin combination therapy in hepatitis C infection. *Br J Dermatol.* 2005;153:1070–2.
 36. Cacoub P, Bourlière M, Lübke J, Dupin N, Buggisch P, Dusheiko G, et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: Patient management in the era of direct-acting antivirals. *J Hepatol.* 2012;56:455–63.
 37. Andersen KE, Hjorth N, Menné T. Thea baboon syndrome: systemically-induced allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis.* 1984;10:97–100.
 38. Hausermann P, Harr T, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome. *Contact Dermatitis.* 2004;51:297–310.
 39. Miyahara A, Kawashima H, Okubo Y, Hoshika A. A new proposal for a clinical oriented subclassification of baboon syndrome and a review of baboon syndrome. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2011;29:150–60.
 40. Winnicki M, Shear NH. A systematic approach to systemic contact dermatitis and symmetric drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE). *Am J Clin Dermatol.* 2011;12:171–80.
 41. Tolland JP, McKeown PP, Corbett JR. Voriconazole-induced pseudoporphyria. *Photodermatol Photoimmunol Photomed.* 2007;23:29–31.
 42. Auffret N, Janssen F, Chevalier P, Guillemain R, Amrein C, Le Beller C. Photosensibilisation au voriconazole: 7 cas. *Ann Dermatol Venerol.* 2006;133:330–2.
 43. Cowen EW, Nguyen JC, Miller DD, McShane D, Arron ST, Prose NS, et al. Chronic phototoxicity and aggressive squamous cell carcinoma of the skin in children and adults during treatment with voriconazole. *J Am Acad Dermatol.* 2010;62:31–7.
 44. Miller DD, Cowen EW, Nguyen JC, McCalmont TH, Fox LP. Melanoma associated with long-term voriconazole therapy: a new manifestation of chronic photosensitivity. *Arch Dermatol.* 2010;146:300–4.
 45. Waller JM, Feramisco JD, Alberta-Wszolek L, McCalmont TH, Fox LP. Cocaine-induced retiform purpura and neutropenia: is levamisol culprit. *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:530–5.
 46. Chung C, Tumei PC, Birnbaum R, Tan BH, Sharp L, McCoy E, et al. Characteristic purpura of the ears, vasculitis, and neutropenia—a potential health epidemic associated with levamisole-adulterated cocaine. *J Am Acad Dermatol.* 2010;65:722–5.
 47. Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: An update. *J Am Acad Dermatol.* 2008;58:545–70.
 48. Ghul G, Gonzalez-de Arriba A, Daudén E. Efectos cutáneos de los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97:296–310.
 49. Arnault JP, Wechsler J, Escudier B, Spatz A, Tomasic G, Sibaud V, et al. Keratoacanthomas and squamous cell carcinomas in patients receiving sorafenib. *J Clin Oncol.* 2009;27:e59–61.
 50. Degen A, Satzger I, Voelker B, Kapp A, Hauschild A, Gutzmer R. Does basal cell carcinoma belong to the spectrum of sorafenib-induced epithelial skin cancers. *Dermatology.* 2010;221:193–6.
 51. Robert C, Arnault JP, Mateus C. RAF inhibition and induction of squamous cell carcinoma. *Curr Opin Oncol.* 2011;23:177–82.
 52. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Haanen JB, Ascierto P, Larkin J, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med.* 2011;364:2507–16.
 53. Su F, Viros A, Milagre C, Trunzer K, Bolag G, Spleiss O, et al. RAS mutations in cutaneous squamous-cell carcinomas in patients treated with BRAF inhibitors. *N Engl J Med.* 2012;366:207–15.
 54. Krulder JWM, Vlasveld LT, Willemze R. Erythema and swelling of the ears after treatment with cytarabine for leukemia. *Eur J Cancer.* 1990;26:649–50.
 55. Campanelli A, Kerl K, Lübke J. Severe palmoplantar erythrodysesthesia and intertrigo like eruption induced by polyethylene glycol-coated liposomal doxorubicin. *J Eur Acad Dermatol.* 2006;20:1022–4.
 56. Hurt MA, Halvorson RD, Petr CJ, Cooper JTJ, Friedman DJ. Eccrine squamous syringometaplasia. A cutaneous sweat gland reaction in the histologic spectrum of «chemotherapy-associated eccrine hidradenitis» and «neutrophilic eccrine hidradenitis». *Arch Dermatol.* 1990;126:73–7.
 57. English JCI, Toney R, Patterson JW. Intertiginous epidermal dysmaturation from pegylated liposomal doxorubicin. *J Cutan Pathol.* 2003;30:591–5.
 58. Martorell-Calatayud A, Sanmartin O, Botella-Estrada R, Balmer NN, Serra-Guillen C, Gómez-Moyano E, et al. Chemotherapy-related bilateral dermatitis associated with eccrine squamous syringometaplasia: Reappraisal of epidemiological, clinical, and pathological features. *J Am Acad Dermatol.* 2011;64:1092–103.
 59. Hueso L, Sanmartin O, Nagore E, Botella-Estrada R, Requena C, Lombart B, et al. Eritema acral inducido por quimioterapia: estudio clínico e histopatológico de 44 casos. *Actas Dermosifiliogr.* 2008;99:281–90.
 60. Bologna JL, Cooper DL, Glussac EJ. Toxic erythema of chemotherapy: A useful clinical term. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:524–9.