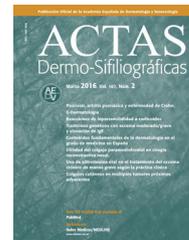




ACTAS Derma-Sifiliográficas

Full English text available at
www.actasdermo.org



DERMATOLOGÍA PRÁCTICA

Reacciones cutáneas adversas a medicamentos: cómo identificar el desencadenante



A. Zambernardi* y M. Label

Servicio de Dermatología, Hospital Ramos Mejía, Ciudad de Buenos Aires, Argentina

Recibido el 16 de agosto de 2017; aceptado el 7 de febrero de 2018

Disponible en Internet el 8 de julio de 2018

PALABRAS CLAVE

Reacciones adversas a medicamentos;
Farmacodermias;
Métodos de diagnósticos;
Interacción farmacológica de medicamentos con receptores inmunes (CONCEPTO P-I);
Pseudoalergias;
Reacciones de hipersensibilidad

KEYWORDS

Adverse drug reactions;
Drug-induced skin disorders;
Diagnostic methods;
Pharmacological Interaction of Drugs With Immune Receptors (P-i CONCEPT);
Pseudoallergies;
Hypersensitivity reactions

Resumen Entre el 10 al 15% de los pacientes medicados desarrollan reacciones adversas a medicamentos (RAM). A pesar de la alta prevalencia de RAM, la identificación del agente causal es un desafío diagnóstico y terapéutico, principalmente en pacientes que reciben múltiples medicamentos. Nuestro objetivo es actualizar los métodos de diagnóstico para identificar el fármaco desencadenante de RAM de tipo B que comprometa piel y/o mucosas, a fin de optimizar el seguimiento y la calidad de vida del paciente. Desarrollamos la revisión en dos etapas: I- repasamos los mecanismos fisiopatológicos de las RAM; II- desarrollamos el abordaje clínico para la identificación del desencadenante.

© 2018 AEDV. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Cutaneous Adverse Drug Reactions: How to Identify the Trigger

Abstract It is estimated that 10% to 15% of medicated patients develop adverse drug reactions (ADR). Despite the high prevalence of ADR, the identification of the trigger drugs remains a medical challenge, mainly in polymedicated patients. Our goal is to update the diagnostic tools to identify enhancer drugs of type B-ADR that compromise the skin and /or mucous membranes, in order to optimize patients' follow-up and improve their quality of life. We develop the review in two stages: I- we review the pathophysiological mechanisms of the ADR; II- we developed the clinical approach for the identification of the triggering drug.

© 2018 AEDV. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: ma.zambernardi@gmail.com (A. Zambernardi).

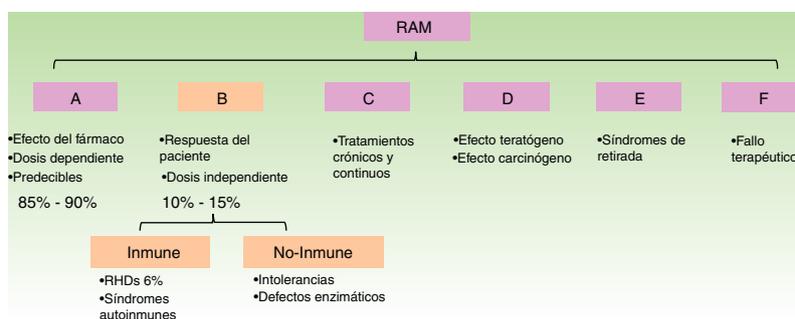


Figura 1 Clasificación de los tipos de RAM por la OMS. RHDs: reacción de hipersensibilidad a drogas, sigla del inglés que vincula a reacciones de hipersensibilidad a fármacos (RHF) o productos medicinales.

Graves	Inmediatas		Shock anafiláctico
			Síndrome de hombros rojos
	Retardadas	Exfoliativas	Síndrome de Steven Johnson (SSJ)-Necrolisis epidérmica tóxica (NET)
		No exfoliativas	Síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)
Moderadas			Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)
			Urticaria
			Vasculitis
			Eritema multiforme (EM)
Leves			Exantemas maculopapulares (EMP)
			Síndrome intertriginoso y flexural simétrico a fármacos (SDRIFE)
			Mácula fija medicamentosa

Figura 2 Clasificación clínica de reacciones adversas a fármacos con compromiso cutáneo por severidad.

Introducción

La OMS define una reacción adversa a medicamento (RAM) como una respuesta nociva y no intencionada, que se produce a dosis normalmente utilizadas en seres humanos para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o para modificar una función fisiológica.

La OMS clasifica a las RAM según el mecanismo fisiopatológico de la «A» a la «F». Las reacciones de tipo B no son predecibles por el mecanismo de acción del fármaco, y dependen de la susceptibilidad del paciente, se las conoce como reacciones idiosincráticas, pueden ser de causa inmunológica o no inmunológicas (fig. 1)¹.

Las RAM tienen manifestaciones muy variadas, dentro de ellas el compromiso cutáneo es el más frecuente. Se define RAM de compromiso cutáneo (RAMc) cuando afecta a la piel y/o a las mucosas o anejos². Las RAMc se clasifican de distintas formas; recordamos las entidades acorde a la gravedad clínica (fig. 2).

Se estima que un 10% a un 15% de los pacientes medicados desarrollan RAM³. Representan el 3,5% de las causas de ingreso en Europa⁴, y en Estados Unidos se calculan 197.000 muertes anuales a causa de ellas. A pesar de la alta prevalencia la identificación del agente causal continúa siendo un desafío diagnóstico⁵.

Nuestro objetivo es actualizar las herramientas para identificar el fármaco desencadenante de RAMc de tipo B que comprometa la piel y/o las mucosas, con el fin de optimizar el seguimiento y la calidad de vida del paciente (ver material adicional en el anexo 1).

Fisiopatogenia de las reacciones adversas a medicamentos: aspectos inmunológicos

Algunos mecanismos fisiopatológicos, como las reacciones de hipersensibilidad a fármacos (RHF), se encuentran bien

descritas⁶. Otros, como la inducción de síndromes autoinmunes por fármacos (lupus eritematoso, el penfigoide ampollar o la dermatitis ampollar IgA), el eritema fijo pigmentario o la anafilaxia no inmune no se conocen en detalle.

Actualmente a las RAM tipo B de causa inmunológica, según el mecanismo fisiopatológico, se las clasifica en 3 grupos⁶: RHF o alergias, reacciones tipo P-I (independientes de presentación antigénica), pseudoalergias (reacciones tipo anafilaxia no mediadas por IgE).

Reacciones de hipersensibilidad a fármacos (fig. 3)

Las RHF afectan a más del 6% de la población⁵.

Todas las reacciones de hipersensibilidad se inician en una etapa de sensibilización, en la que intervienen el antígeno, la célula que lo procesa y presenta en su HLA (célula presentadora) y el linfocito T que lo reconoce a través del TCR (receptor de célula T). La vinculación inicial de estos 3 elementos conforma un complejo trimolecular (HLA-antígeno-TCR), que se conoce como «primera señal». Esta interacción genera una serie de cambios moleculares llamados «segunda señal», los cuales determinan la ejecución de una respuesta efectora celular o humoral (mediada por linfocitos T y B) y la generación de memoria inmunológica antígeno específica. Cuando los fármacos se comportan como antígenos (o haptenos) pueden desencadenar RHF. Existen distintos tipos de reacciones de hipersensibilidad. La clasificación de las reacciones de hipersensibilidad por Gell y Coombs, modificada por Pichler, sintetiza los mecanismos fisiopatológicos de las RHF (fig. 4)⁷. El tipo de reacción que se desencadena está determinada principalmente por la naturaleza del antígeno y el entorno de citoquinas. Este último varía según el perfil funcional del órgano involucrado en la reacción, la vía de administración del fármaco y el estado de activación inmunológica del individuo. Por ejemplo, los fármacos con propiedades antigénicas que se

A	B	C	D			
Tipo I	Tipo II	Tipo III	Tipo IVA	Tipo IVB	Tipo IVC	Tipo IVD
Ac (IgE)	Ac (IgG - C)	Ag-Ac (IgG - IgM - C)	Th1 (IFNy) Inflamación Monocitos	Th2 (IL-4 e IL-5) Inflamación Eosinófilos	T CD8 (15-kDa granulysin) Linfocitos	T (CXCL8, IL17) Inflamación Neutrófilos
Urticaria Angioedema Espasmo bronquial Síntomas gastrointestinales Anafilaxia Shock anafiláctico	Citopenias	Enfermedad del suero Urticaria- Vasculitis	Eczema/ Dermatitis alérgica de contacto	EMP DRESS	EMP SSJ - NET PEGA	PEGA
30 min. a 6 hs.	5-15 d	7-8 d (ES) 7-21 d (U-V)	1-21 d	4-7 d (EMP) 2-6 sem (DRESS)	1-2 d (EMP) 4-28 d (SSJ/NET)	1-2 d Puede ser mayor
Proteínas quiméricas Inmunoglobulinas (IgE anti-IgA) Betalactámicos (Penicilina Cephalosporina) Quinolonas BNM*	Quinidina Quinina Heparina CBZ AINEs	ES: Blactámicos TMS Ac. MC U-V: Tiazídicos Fenitoína Alopurinol	Tópicos	Anticomiciales (CBZ) Fenitoína Fenobarbital) Minociclina Alopurinol Dapsona Abacavir Nevirpina	Anticomiciales (CBZ) Lamotrigina Fenobarbital) Alopurinol Nevirapina AINEs-Oxicam Sulfonamidas (Cotrimoxazol)	Pristinamicina Aminopenicilinas Quinolonas Hydroxychloroquina Sulfonamidas Terbinafina Diltiazem Ketoconazol Fluconazol

Figura 4 Clasificación de las reacciones de hipersensibilidad en relación con la fisiopatogenia de reacciones adversas a medicamentos. A: reacciones de hipersensibilidad tipo I; B: reacciones de hipersensibilidad tipo II; C: reacciones de hipersensibilidad tipo III; D: reacciones de hipersensibilidad IVA, IVB, IVC y IVD; BNM: bloqueantes neuromusculares; d: días.

activación del perfil Th3, T regulatorias y abundante IgA (globulina neutralizante). Sin embargo, cuando la barrera mucosa se altera y se vuelve inflamatoria (estado de activación inmunológico del individuo) o fallan los mecanismos moduladores el paciente es propenso a perder tolerancia periférica y desarrollar respuestas de hipersensibilidad. Es así como un antígeno que ha ingresado por vía digestiva puede convertirse en un alérgeno y da síntomas localmente o a distancia. Lo mismo puede ocurrir en la piel, cuando se altera la barrera cutánea, como ocurre en la dermatitis atópica, y se torna más susceptible de padecer dermatitis alérgicas de contacto (reacción de hipersensibilidad tipo IV-A)⁸.

Concepto P-i o independiente de presentación antigénica (fig. 3)

Bajo este concepto se explican RAM tipo B sin existir una etapa de sensibilización. En estos casos se postula que la primera señal está dada por la interacción directa del HLA-fármaco o TCR-fármaco, independiente de procesamiento y presentación por parte de una célula presentadora, conformando así un complejo bimolecular y reversible, a diferencia de la presentación clásica trimolecular de las RHF. En las reacciones P-i, a falta de la influencia de la célula presentadora para el desarrollo de la segunda señal, se proponen distintas teorías: 1) que las reacciones P-i solo se dan en células T estimuladas por otro antígeno (infecciones crónicas o quienes padecen enfermedades autoinmunes); 2) que el fármaco se una al HLA y provoca un cambio en la conformación, generando un nuevo HLA para el cual el individuo no presenta tolerancia (como sucede en la respuesta a aloantígenos en trasplante de órganos)⁹; y 3) que la segunda señal esté dada por la interacción propia del fármaco y receptor blanco, cuando este tenga actividad sobre células presentadoras¹⁰. Por cualquiera de estos 3 mecanismos sería posible que se llegue a la activación

de la célula efectora. A diferencia de las reacciones de hipersensibilidad, las reacciones p-i activarían respuestas únicamente celulares mediadas por linfocitos T y no humorales. Clínicamente se pueden presentar como cualquiera de las RAM mediadas por inmunidad celular como el exantema maculopapular, el síndrome de Steven Johnson (SSJ), la necrólisis epidérmica tóxica (NET), el síndrome de reacción por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos⁶.

Pseudoalergias (fig. 3)

Son similares a las RHF tipo-I, provocadas por degranulación de mastocitos y basófilos, pero por mecanismos independientes de IgE. Dentro de estas reacciones se encuentra el síndrome de hombros rojos por la infusión rápida de vancomicina. Están asociadas a fármacos catalogados liberadores de histamina tales como los expansores plasmáticos, antiinflamatorios no esteroideos y pirazolonas. Se conoce poco de la fisiopatogenia y no hay test específicos para estudiarlas.

Abordaje clínico de las reacciones adversas a medicamentos

Si bien este no es un artículo que pretende abordar el tratamiento de las RAMc, es importante destacar que las RAMc graves obligan a actuar ante la sospecha clínica, y se debe suspender la administración del fármaco sospechoso de inmediato y no esperar la confirmación del mismo.

Historia clínica adecuada

La historia clínica debe orientarse hacia la identificación del fármaco⁵. Los objetivos principales a incluir son:

- Información exhaustiva del evento.

Pregunta	Sí	No	No se sabe
¿Existen informes previos concluyentes acerca de esta reacción?	1	0	0
¿El acontecimiento adverso apareció después de que se administrara el fármaco sospechoso?	2	-1	0
¿La reacción adversa mejoró al interrumpirse el tratamiento o cuando se administró un antagonista específico?	1	0	0
¿Reapareció la reacción adversa cuando se volvió a administrar el fármaco?	2	-1	0
¿Hay otras causas (distintas de la administración del fármaco) que puedan por sí mismas haber ocasionado la reacción?	-1	2	0
¿Se ha detectado el fármaco en sangre (o en otros humores) en una concentración cuya toxicidad es conocida?	1	0	0
¿Aumentó la gravedad de la reacción al aumentarse la dosis o disminuyó al reducirla?	1	0	0
¿Había sufrido el paciente una reacción similar al mismo fármaco o a fármacos análogos en alguna exposición previa?	1	0	0
¿Se confirmó el acontecimiento adverso mediante pruebas objetivas?	1	0	0
Puntuación total			

Figura 5 Escala de Naranjo para la determinación de la relación causal entre fármaco sospechoso y la reacción adversa al medicamento. Resultado: segura ≥ 9 ; probable ≤ 8 a ≥ 5 ; posible ≤ 4 a ≥ 1 ; improbable = 0.

- Posible/s desencadenante/s. Fármaco, hierba o formulación homeopática, químicos por exposición laboral o pasatiempo.
- De cada fármaco sospechoso es indispensable establecer la relación causal con la reacción (Escala de Naranjo [fig. 5])¹¹.
- Acorde a la presentación clínica del episodio y la vinculación temporal con el fármaco sospechoso se puede presumir el mecanismo patogénico implicado.

Si del análisis de causalidad quedan dudas de la identificación del fármaco provocador podremos recurrir a pruebas diagnósticas. Únicamente se someterán a pruebas de diagnóstico cuando no exista una alternativa terapéutica igual de efectiva para reemplazar el fármaco y la relación beneficio/riesgo sea favorable. Se deben esperar 4 a 6 semanas de la resolución completa y el paciente debe encontrarse totalmente estable y libre de medicación inmunosupresora o modificadores cardiovasculares (bloqueadores beta) para reacciones inmediatas. No se someterán a estudio: a) error en el establecimiento de una relación causal o etiológica (de cronología, con tolerancia posreacción, reacción sin exposición); b) cuando existe un diagnóstico alternativo que explique la reacción (erupción viral); y c) ante una posible reacción grave no controlable y potencialmente mortal; d) nunca se realizan pruebas de RHF preexposición.

Estudios *in vivo* disponibles para identificar el fármaco desencadenante de una reacción de hipersensibilidad^{5,12,13}

Prueba de punción o prick test. Es de elección cuando se sospecha una RHF tipo-I. Requiere la aplicación del fármaco en presentación inyectable sobre la piel sana del antebrazo, y sobre este la realización de una punción superficial. Se puede probar el medicamento sospechoso, aunque lo más conveniente es probar el principio activo y los excipientes

por separado. De haber padecido una reacción urticariana se aconseja iniciar con diluciones seriadas (10^{-3} , 10^{-2} , 10^{-1}). Se deben aplicar controles: negativo (con solución fisiológica 0,9%) y positivo (con histamina a 10 mg/ml). Se considera una respuesta positiva cuando presenta una pápula de 3 mm de diámetro a los 20 minutos en el sitio de punción con el fármaco sospechoso, y el control negativo no evidencia reacción. Este resultado confirma una RHF tipo-I, evidenciando *in vivo* la presencia de IgE específica. Si fuera un fármaco histaminoliberador podría corresponder a un falso positivo por pseudoalergia. Un resultado negativo de test de punción nunca descarta la relación causal (fig. 6).

Intradermorreacción. Tras un resultado negativo de la prueba de punción, con una fuerte sospecha clínica de RHF tipo-I se puede realizar la intradermorreacción. Se debe aplicar el fármaco a concentraciones estipuladas por guías internacionales. Las diluciones deben prepararse con solución fisiológica al 0,9% a no más de 2 horas de su aplicación, y en condiciones de asepsia bajo flujo laminar. Si la dilución de prueba no se encuentra descrita se debe iniciar con concentraciones 10^{-4} e ir disminuyendo de a un cero a no más de 0,04 ml de solución, lo que genera una pápula intradérmica de 4 a 6 mm de diámetro. La lectura de la reacción se realiza a los 30 minutos, 6 horas y 24 horas. El paciente queda bajo vigilancia las primeras 6 horas con especial cuidado de la frecuencia del pulso y presión arterial. Se recomienda realizar la prueba con un acceso venoso periférico colocado y la infusión de solución glucosada. Si a los 30 minutos se genera una pápula de 10 mm se reconoce como resultado positivo. Si pasados estos 30 minutos aún no se evidencia reacción se puede aumentar la concentración hasta alcanzar la concentración pura. Una reacción dentro de las primeras 6 horas confirma una RHD-tipo-I. Se debe tener en cuenta también la posibilidad de falsos positivos por pseudoalergia. Cuando aparece la reacción de modo tardío se confirma una RHF retardada, y debe consignarse la medida de la pápula en la historia clínica y controlar nuevamente a la semana. Si

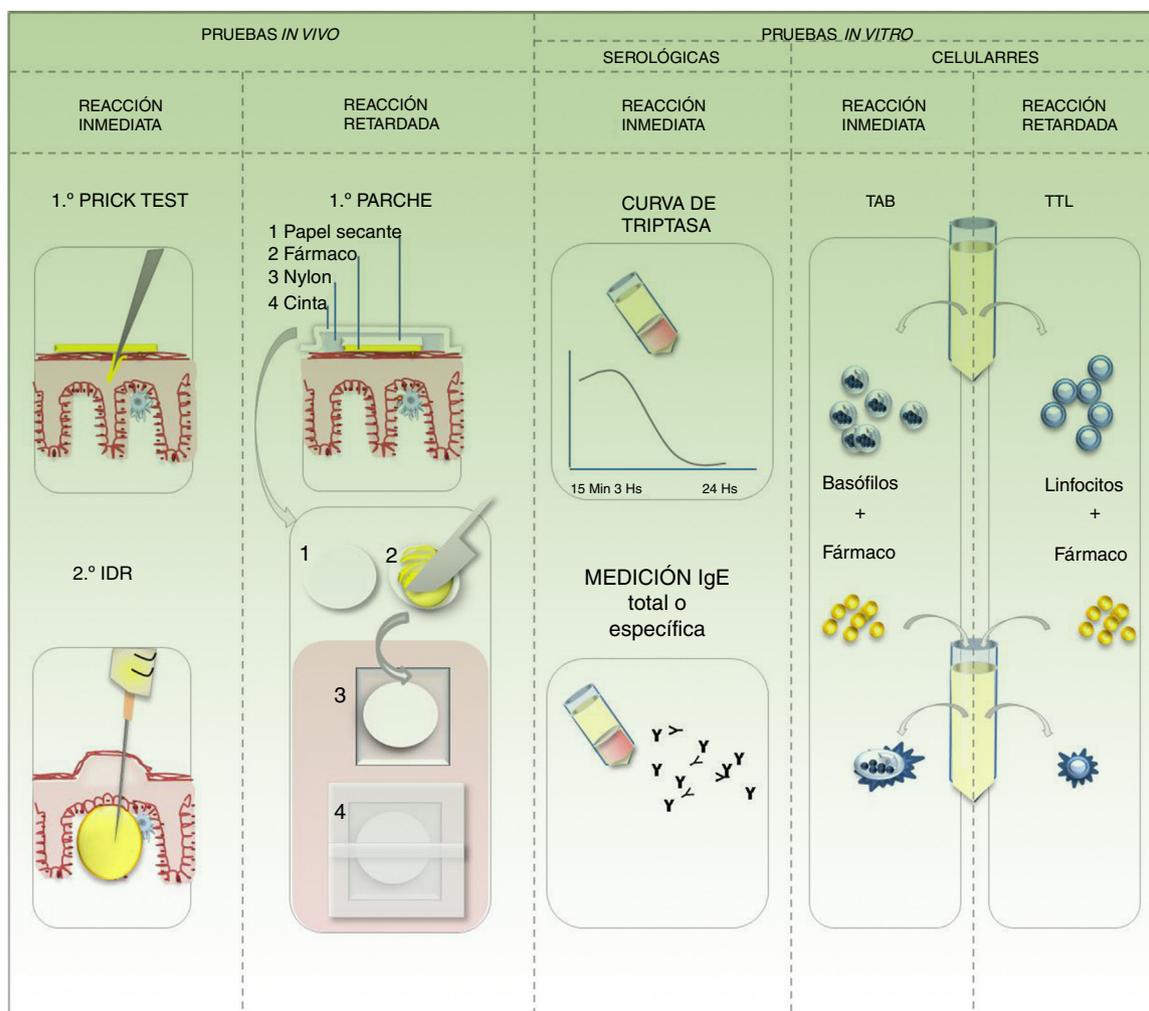


Figura 6 Pruebas complementarias para la identificación del desencadenante en reacciones de hipersensibilidad. TAB: test de activación de basófilos; TTL: test de transformación de linfocitos.

la reacción temprana fue negativa también se recomienda contactar al paciente a la semana para reconfirmar la negatividad. La negatividad de la prueba no descarta la asociación causal (fig. 6).

Prueba del parche o patch test. Es de elección cuando se sospecha clínicamente una reacción retardada. Aunque es menos sensible que las 2 anteriores para las reacciones inmediatas, puede ser una alternativa si no se dispone de una formulación inyectable. Idealmente se debe probar el principio activo, los excipientes por separado. La concentración a la que se debe formular se encuentra estandarizada. Cuando se desconoce, el fármaco puro se formula al 5% o 10%. De no tener acceso al fármaco puro (principio activo) se puede probar la forma farmacéutica sospechosa al 30% como máximo, y no puede conservarse la preparación más de 24 horas. En caso de poseer cápsula esta debe probarse por separado previa hidratación y disolución. En este caso, usando la forma farmacéutica sospechosa ante un resultado positivo, no se podrá discriminar si el alérgeno es un excipiente o el principio activo. Para disminuir el riesgo de falsos positivos por irritación se deben formular los fármacos en vaselina y/o agua destilada. De no usar un sistema comercial se debe ser cuidadoso en la preparación artesanal (fig. 6).

Se debe aplicar la formulación sobre piel sana del antebrazo o el dorso y esperar 20 minutos para la primera lectura. Esto despeja la posibilidad de alergia inmediata o reacción irritante. El parche se mantiene ocluido por 48 horas. Cumplidas, se destapa, se quita el excedente sin friccionar, se esperan 20 minutos al aire libre y se realiza la primera lectura de fase tardía. Luego se realizan lecturas a las 72 o 96 horas y posteriormente a la semana. Si se sospecha de una fotoalergia inducida por el fármaco se debe probar el fármaco en un parche y el fármaco con fotoestimulación a las 48 horas (UVA 5 j/cm²) en un parche por separado. Si se está probando una reacción de eritema fijo pigmentario se debe realizar un parche sobre piel sana y otro en el área del eritema fijo. Una repuesta positiva implica desde una reacción leve con eritema y edema, hasta una reacción intensa con vesículo-ampollas o erosiones. Sin importar el grado de reacción una prueba positiva confirma la RHF. Sin embargo, una reacción negativa no descarta la relación causal. La prueba del parche es útil para probar reacciones como exantemas maculopapulares, pustulosis exantemática generalizada aguda, reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos o el exantema intertriginoso y flexural simétrico por fármaco. La sensibilidad varía de acuerdo al

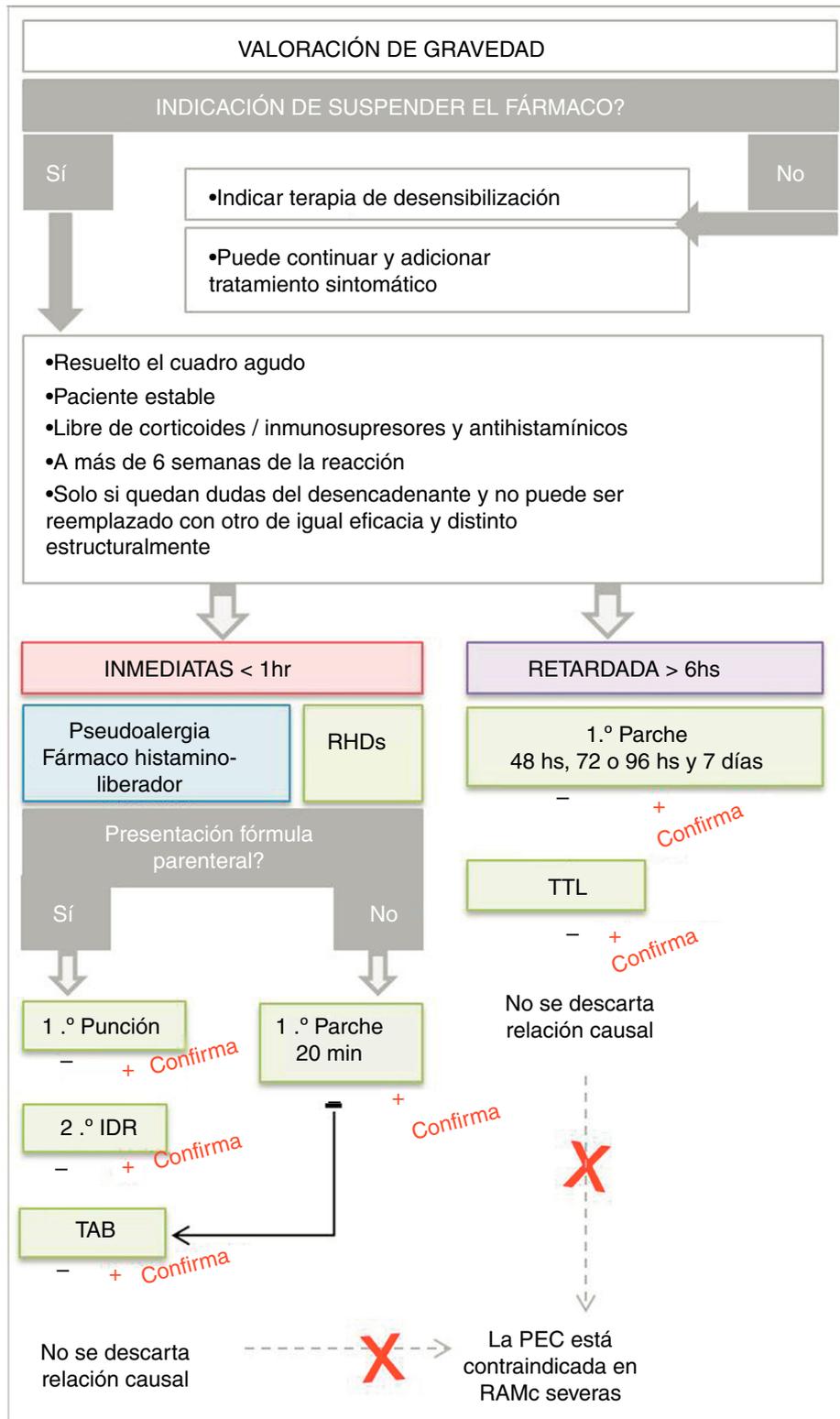


Figura 7 Algoritmo de pruebas de hipersensibilidad para reacciones adversas a medicamentos. IDR: reacción intradérmica; PEC: prueba de exposición controlada. RAMc: reacción adversa a medicamentos con compromiso cutáneo; RHDs: reacción de hipersensibilidad a drogas; TAB: test de activación de basófilos; TTL: test de transformación linfocitaria.

fármaco y a la forma clínica de la reacción. Barbaud et al., en una serie de 134 pacientes, demostraron una sensibilidad global de la prueba cercana al 60%. Pierde sensibilidad en exantemas maculares (eritema fijo pigmentario), reacciones

urticarianas y formas exfoliativas (SSJ-NET). No son útiles en reacciones órgano específicas¹⁴.

Pruebas de exposición controlada. La prueba de exposición controlada (PEC) está contraindicada en RAMc graves, y solo

se debe realizar cuando sea improbable clínicamente que el fármaco sospechoso sea el causante. La mayoría de las veces esta prueba de exposición ocurre accidentalmente, no de modo controlado, cuando el paciente sin saberlo se expone nuevamente al fármaco y refiere recurrencia de los síntomas. La PEC es la única prueba que, resultando negativa, descarta la asociación causal con el fármaco sospechoso. La administración del fármaco se hace a dosis creciente y de modo supervisado por el especialista en alergología o un facultativo entrenado. La PEC es el estándar de excelencia (*gold standard*) para establecer la relación causal, a pesar de las dificultades que entraña su realización.

Estudios *in vitro* disponibles para identificar el fármaco desencadenante en reacciones de hipersensibilidad a fármacos¹³

Test de activación de basófilos. De utilidad cuando la forma farmacéutica no está disponible en solución inyectable y necesitamos demostrar una RHF tipo-I. Esta prueba consiste en enfrentar en cultivo los basófilos del paciente con el fármaco y medir por citometría de flujo la expresión de receptores de activación (CD63, CD203). La probabilidad de relación causal se expresa como positiva o negativa de acuerdo al porcentaje de células que se hallen activadas.

Medición de triptasa sérica en sangre periférica. Es útil para RHF tipo-I. La triptasa se encuentra contenida en los gránulos de mastocitos y es liberada tras la activación. Se debe trazar una curva con mediciones a los 15 minutos, a las 3 horas y tardíamente a las 24 horas de iniciados los síntomas.

Medición de la inmunoglobulina E específica. Este tipo de paneles se encuentra más desarrollado para alimentos y alérgenos ambientales mediante técnicas como radioinmunoanálisis o ELISA. El panel para diagnosticar alergias a fármacos es bastante limitado. Incluso no siempre una RHF tipo-I cursa con aumento IgE, por lo que la negatividad no descartaría la asociación causal.

Prueba de transformación linfoblástica. Esta prueba es útil cuando se sospecha de reacciones retardadas. Requiere la incubación de linfocitos extraídos de sangre periférica del paciente y el fármaco sospechoso desde 48 horas hasta 7 días. Resultan positivas si existe proliferación de linfoblastos. Es la prueba de elección para RHF retardadas graves exfoliativas (SSJ/NET) o las reacciones órgano específicas, ya que la PEC se encuentra contraindicada.

Estudios de susceptibilidad genética

En asiáticos se demostró la relación de ciertos HLA y riesgo de RAMc graves para algunos fármacos. La presencia del alelo HLAB*5701 confirmó un valor predictivo positivo del 100% y negativo del 97% para la reacción de hipersensibilidad a abacavir, incluso en diferentes grupos étnicos, algo semejante para el alopurinol y HLAB*5801. Sin embargo, otras asociaciones son más débiles cuando se comparan poblaciones de diferentes líneas ancestrales⁹.

Podemos resumir que en primer lugar se debe identificar la necesidad de confirmar la relación causal con el fármaco sospechoso después del análisis de imputabilidad. Ante esta situación, de acuerdo al mecanismo fisiopatológico

y la forma farmacéutica se debe seleccionar la prueba más indicada. Es importante respetar las condiciones de base del paciente para evitar falsos negativos. Cabe destacar que cualquier prueba positiva confirma, aunque las respuestas negativas no descartan la relación causal, a excepción de la PEC¹⁵⁻¹⁷ (fig. 7).

Conclusión

A pesar de la alta prevalencia de RAMc, y la importancia de identificar el agente causal, continúa siendo un desafío principalmente en pacientes polimedicados. Lamentablemente no existe ninguna prueba 100% sensible y segura para la detección del fármaco provocador. Por lo tanto, son la sumatoria de resultados desde el análisis de imputabilidad hasta las pruebas complementarias, todas herramientas útiles para comprobar la relación causal con el fármaco sospechoso.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.ad.2018.02.017](https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.02.017).

Bibliografía

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356:1255–9.
2. Saha A, Das NK, Hazra A, Gharami RC, Chowdhury SN, Datta PK. Cutaneous adverse drug reaction profile in a tertiary care out patient setting in eastern India. *Indian J Pharmacol*. 2012;44:792–7.
3. Scherer K, Bircher AJ. Danger signs in drug hypersensitivity. *Med Clin North Am*. 2010;94:681–9.
4. Bouvy JC, de Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: A review of recent observational studies. *Drug Safety*. 2015;38:437–53.
5. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014;69:420–37.
6. Pichler WJ, Hausmann O. Classification of drug hypersensitivity into allergic, p-i, and pseudo-allergic forms. *Int Arch Allergy Immunol*. 2016;171(3–4):166–79.
7. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med*. 2003;139:683–93.
8. Shaughnessy CN, Malajian D, Belsito DV. Cutaneous delayed-type hypersensitivity in patients with atopic dermatitis: Reactivity to surfactants. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:704–8.
9. Phillips EJ, Chung WH, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Mallal SA. Drug hypersensitivity: Pharmacogenetics and clinical syndromes. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127 3 Suppl:60–6.
10. Pichler WJ, Adam J, Daubner B, Gentinetta T, Keller M, Yerly D. Drug hypersensitivity reactions: pathomechanism and clinical symptoms. *Medical Clin North Am*. 2010;94:645–64.
11. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacol Ther*. 1981;30:239–45.

12. Barbaud A, Goncalo M, Bruynzeel D, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*. 2001;45:321–8.
13. Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H, et al., Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (OGAI), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM). *Allergo J Int*. 2015;24:94–105.
14. Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, et al. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*. 2013;168:555–62.
15. Absmaier M, Biedermann T, Brockow K. Auslöser von Arzneiexanthenen: Absetzen, durchbehandeln oder desensibilisieren? *Hautarzt*. 2017;68:29–35.
16. Szatkowski J, Schwartz RA. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A review and update. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:843–8.
17. Hassoun-Kheir N, Bergman R, Weltfreund S. The use of patch tests in the diagnosis of delayed hypersensitivity drug eruptions. *Int J Dermatol*. 2016;55:1219–24.