

IBJ Clinical Pharmacology

Volumen 1, Suplemento Especial 4, octubre 2022



Abstracts de las VI Jornadas de PIELenRED

Reacciones Adversas Cutáneas Graves a Fármacos (SCARs)

Madrid, 21 de Octubre de 2022. Hospital Universitario La Paz

Solapamiento entre Necrólisis epidérmica tóxica y Síndrome DRESS inducido por lamotrigina en un paciente pediátrico.

Correa Borit JM¹, Bellón Heredia T², Ramírez García E³, Adrianzen Alvarez F¹, Colque Bayona M¹, Gomez Traseira C⁴.

1Servicio de Alergología, Hospital Universitario La Paz, Madrid

2Grupo de Hipersensibilidad a Medicamentos, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid

3Servicio de Farmacología Clínica, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid

4Servicio de Alergología, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ), Madrid

*Corresponding author: Jorge M. Correa Borit, Servicio de Alergología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

E-mail: jorgemaurocio.correa@salud.madrid.org

Introducción:

La necrólisis epidérmica tóxica (NET) y el síndrome de DRESS (Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms) son dos tipos de reacciones cutáneas graves producidas por reacciones de hipersensibilidad de tipo IV. Son enfermedades raras, más aún en población pediátrica. Los antibióticos, anticonvulsivantes y sulfamidas son los fármacos más implicados.

Paciente y método:

Varón de 10 años con malformación de Dandy-Walker, y epilepsia multifocal que, 2 semanas después de añadir lamotrigina a su tratamiento crónico habitual, presentó fiebre, numerosas lesiones pápulo-vesículo-ampollosas y costras hemorrágicas en cara, tronco y extremidades, con aftas en mucosa oral y ocular que progresaron a eritrodermia generalizada. Ante la sospecha de NET, se suspendió lamotrigina, se pautó tratamiento con ciclosporina, y se incluyó en el Registro de Piel en Red de reacciones de hipersensibilidad graves, iniciándose estudio según protocolo.

El cuadro evolucionó hacia la resolución, sin embargo, tras 19 días de tratamiento en pauta descendente con ciclosporina, ésta se suspendió y ese mismo día reinició fiebre, eosinofilia, e hipertransaminasemia, con estudio microbiológico normal (Tabla I). Ante la sospecha de Síndrome de DRESS tras retirada de ciclosporina, se pautó corticoterapia con mejoría clínica y analítica en 72 horas.

Finalmente, el cuadro clínico fue diagnosticado de un solapamiento entre NET y síndrome DRESS secundario a sensibilización a lamotrigina.

Tabla I. Valores analíticos y estudio microbiológico

Eosinófilos	2.700 mm ³
AST	661 UI/L
ALT	101 UI/L
GGT	549 UI/L
Estudio microbiológico	
Enterovirus (PCR)	Negativo
Citomegalovirus (Carga viral)	Indetectable
VHS I y VHS II (PCR)	Negativo
VH6 (PCR)	Negativo
Epstein-Barr (PCR)	Indetectable
VII 1-2 (ELISA)	Negativo
Coprocultivo	Flora saprófita
Hemocultivos	Estériles
Cultivos de catéter central	Estériles

Resultados:

Anatomía patológica (biopsia cutánea): infiltrado linfocitario subepitelial, numerosos queratinocitos necróticos que confluyen en una ampolla (compatible con NET). Evaluación de causalidad medicamentosa según algoritmo ALDEN (Algorithm for Drug Causality for Epidermal Necrolysis): MUY PROBABLE: lamotrigina (+6). Test de transformación Linfocitaria (TTL) con lamotrigina: positivo en todas las concentraciones probadas (Tabla II).

**Tabla II. Resultados del Test de transformación
Linfocitaria para lamotrigina**

Concentraciones (ug/ml)	Índice de estimulación
50	6,96
25	14,85
10	22,03
5	24,22
1	14,92

Conclusiones

Presentamos un caso de solapamiento entre NET y síndrome DRESS secundario a lamotrigina en un niño de 10 años con buena respuesta al tratamiento con ciclosporina.

El TTL fue útil para confirmar lamotrigina como el fármaco causal.

Keywords: Toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson Syndrome, DRESS, Lamotrigine.

Published October 21, 2022

Copyright: © 2022 Author. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Editor: Alberto Borobia

Cite as: Correa Borit JM, Bellón Heredia T, Ramírez García E, Adrianzen Alvarez F, Colque Bayona M, Gomez Traseira C. Solapamiento entre Necrólisis epidérmica tóxica y Síndrome DRESS inducido por lamotrigina en un paciente pediátrico. IBJ Clin Pharmacol 2022 (S4):e0001 doi: 10.24217/2530-4984.22s4v1s1.00001

Funding: Without funding.

Competing Interests: Without competing interest.

Tratamiento en el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: serie de casos

Carmen Arrieta-Pey, Irene Vázquez-Barrera, Pilar Tornero-Molina

Departamento de Alergología, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (HGUGM), Madrid, España

Introducción:

El síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (SJS/NET) son reacciones cutáneas graves. Los fármacos constituyen una de sus principales causas. Se han empleado diversos medicamentos inmunosupresores o inmunomoduladores sin establecer un tratamiento específico.

Material y métodos:

Se realizó un estudio observacional retrospectivo del 2020 al 2022 en el HGU Gregorio Marañón recogiendo 10 casos. Se clasificaron en tres grupos según el tratamiento administrado (corticoides, etanercept y gammaglobulina). Se valoró mediante estudio estadístico (T Student) la influencia del tratamiento en la duración del cuadro y en la modificación del riesgo de mortalidad calculado mediante la escala SCORTEN (Score for Toxic Epidermal Necrolysis) al inicio de la enfermedad y tras 5 días de tratamiento. Se registraron complicaciones, secuelas y se analizó el impacto de las infecciones virales en la duración del cuadro. Se recogieron los fármacos más probablemente implicados según la escala ALDEN (Algorithm of Drug Causality for Epidermal Necrolysis).

Resultados

Tres pacientes (SCORTEN 5,3,3) iniciaron tratamiento con metilprednisolona 60mg/24h el día 1 (D1) y 3 (D3) tras el inicio de las lesiones con duración del cuadro entre 7 y 10 días. El SCORTEN tras tratamiento se redujo a 3,3,2. Dos pacientes con infección por VIH iniciaron corticoides en D5 y D18 con duración del cuadro de 29 días sin cambios del SCORTEN (4,1) presentando uno shock hipovolémico por deshidratación y otro bacteriemia por *Klebsiella*.

Tres pacientes (SCORTEN 5,4,1) recibieron etanercept 50mg en D5 y D7. Uno recibió solo etanercept (SCORTEN 5) y los otros dos asociaron corticoides. El SCORTEN tras el tratamiento se redujo a 4,3,1. El paciente con SCORTEN 4 desarrolló sinequias peneanas y membranas conjuntivales y el de SCORTEN 5 falleció el D19 por fallo multiorgánico por sepsis. Los tres presentaron bacteriemia por *Serratia* y *Estafilococo Aureus*.

Dos pacientes (SCORTEN 2,2) recibieron gammaglobulina iv (1g/Kg/día 3 días) en D2 y D3. Uno recibió únicamente gammaglobulina sin cambios en el SCORTEN. El otro asoció corticoides aumentando el SCORTEN a 3. El cuadro cedió en 13 y 10 días. El primero presentó mucositis orofaríngea requiriendo asistencia en UCI y el segundo sobreinfección cutánea por microorganismos coagulasa negativos.

Los fármacos más implicados fueron los betalactámicos (50%) y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (50%) seguidos de antiepilépticos (20%) y ciprofloxacino (20%). Otros fármacos implicados (10%) fueron los macrólidos, inhibidores de la bomba de protones, alopurinol, metronidazol y metoclopramida.

Conclusión

El añadir gammaglobulina o etanercept al tratamiento con corticoides no acorta la evolución del cuadro clínico ni mejora el SCORTEN en nuestros pacientes respecto al uso aislado de corticoides. La infección por VIH fue signo de mal pronóstico prolongando la resolución del cuadro clínico ($p < 0,001$). Los betalactámicos y AINES fueron los fármacos más frecuentemente implicados en estas reacciones.

Keywords: Tratamiento del síndrome de Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, reacción cutánea grave, SCORTEN, gammaglobulina, etanercept, corticoides.

Published October 21, 2022

Copyright: © 2022 Author. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Editor: Alberto Borobia

Cite as: Carmen Arrieta-Pey, Irene Vázquez-Barrera, Pilar Tornero-Molina. Tratamiento en el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica: serie de casos. IBJ Clin Pharmacol 2022 (S4):e0002 doi: 10.24217/2530-4984.22s4v1s1.00002.

Funding: Without funding.

Competing Interests: Without competing interest.

Un caso para replantear lo que sabemos y no sabemos: NET e inmunoterapia.

Kiril Magaletskyy Kharachko*, Elena Sendagorta Cudos, Esther Fiz Benito, Rafaela de Moraes Souza, Ander Mayor Ibarguren, Herranz Pinto.

Dermatología del Hospital Universitario La Paz.

*Corresponding author: Kiril Magaletskyy Kharachko. E-mail: dr.kirilmk@gmail.com

Debido al uso creciente de inmunoterapia se van describiendo nuevos casos de síndrome de Stevens-Johnson y Necrolisis Epidérmica Tóxica en relación a estos tratamientos. Pero, ¿acaso es la misma patología que conocimos antes?

Presentamos el caso de un varón de 71 años con cáncer de células claras en tratamiento con nivolumab y aparición de lesiones cutáneas de forma progresiva de dos meses de evolución que evoluciona a un síndrome overlap SSJ-NET con despegamiento asociado.

Se realiza el diagnóstico diferencial del pénfigo paraneoplásico siendo descartado mediante la ausencia de acantolisis, la ausencia de depósitos de anticuerpos en la IFD y la ausencia de autoanticuerpos en ELISA frente a desmogleína 1, desmogleína 3, envoplaquina y periplaquina. El diagnóstico de SSJ/NET sería obvio excepto por la evolución retardada del cuadro, la afectación clínica moderada y la ausencia de afectación ocular lo que es compatible con una variante de SSJ/NET descrita en inmunoterapia llamada PIRME (Progressive Immunotherapy-Related Mucocutaneous Eruption). Esta variante presentaría un curso más benigno con una estancia hospitalaria más corta y que podría ser proclive a reiniciar la inmunoterapia de forma más pronta debido a que su fisiopatología se basaría en un mecanismo de intolerancia inmunológica exacerbada por los inhibidores de checkpoint hacia otros fármacos. Se postula por tanto que serían estos fármacos introducidos posteriormente los que causarían el cuadro en vez de la inmunoterapia por sí mismo.

La baja incidencia de casos de toxicidad cutánea grado IV a inhibidores de checkpoint con algo más de 50 casos descritos en la literatura hace que la fisiopatología, el diagnóstico, el tratamiento y el pronóstico se hayan asociado a la presentación clásica de SSJ/NET. Sin embargo, las últimas series nos muestran que existen diferencias entre los distintos pacientes, lo que no hace más que poner el foco en nuestra ignorancia respecto a las reacciones SSJ/NET-like de la inmunoterapia. Hacen falta más estudios que hagan hincapié en la historia del uso de fármacos asociados a inmunoterapia al igual que investigaciones alergológicas buscando demostrar la causalidad de estos fármacos para así verificar el modelo propuesto de doble impacto en el que la inmunoterapia fuera solo un facilitador de una reacción de toxicidad que necesitaría otro fármaco.

Keywords: Stevens-Johnson, Toxic Epidermal Necrolysis, Immune Checkpoint Inhibitors.

Published October 21, 2022

Copyright: © 2022 Author. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Editor: Alberto Borobia

Cite as: Kiril Magaletskyy Kharachko, Elena Sendagorta Cudos, Esther Fiz Benito, Rafaela de Moraes Souza, Ander Mayor Ibarguren, Herranz Pinto. Un caso para replantear lo que sabemos y no sabemos: NET e inmunoterapia. *IBJ Clin Pharmacol* 2022 (S4):e0003
doi: 10.24217/2530-4984.22s4v1s1.00003.

Funding: Without funding.

Competing Interests: Without competing interest.

Síndrome de DRESS inducido por tuberculostáticos: manejo multidisciplinar complejo.

Emilio Narváez Fernández¹, Elena Ramirez García², Teresa Bellón³, Elena Sendagorta⁴, Antonio Martínez Verdasco⁵, Rosario Cabañas¹.

¹Servicio de Alergología, Hospital La Paz, Madrid, España.

²Servicio de Farmacología, Hospital La Paz, Madrid, España.

³Unidad de Investigación, Hospital La Paz-FIBHULP, Madrid, España.

⁴Servicio de Dermatología, Hospital La Paz, Madrid, España.

⁵Servicio de Neumología, Hospital La Paz, Madrid, España.

*Corresponding author:

Emilio Narváez Fernández, Servicio de Alergología, Hospital La Paz, Madrid, España. E-mail: emilionarvaez2015@hotmail.com

El síndrome DRESS inducido por tuberculostáticos (anti-TBC) es una reacción cutánea grave de muy difícil manejo en el que la reintroducción controlada con fármacos implicados puede estar indicada.

Mujer de 27 años diagnosticada de tuberculosis pulmonar extensa cavitada, inicia tratamiento con isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol. Al 26º día de tratamiento presenta exantema pruriginoso generalizado con fiebre y afectación hepática. Es valorada en urgencias donde se diagnostica de DRESS (RegiSCAR +4). Se realiza TTL antes de iniciar corticoterapia con resultado positivo a isoniazida y negativo para el resto de anti-TBC. Tras sesión clínica multidisciplinar (Dermatología, Farmacología, Neumología y Alergología) se decide la introducción controlada de anti-TBC con resultado negativo en TTL y monitorización desde el punto de vista clínico y analítico del paciente. Iniciamos etambutol, introducción controlada en 3 días. Tras 48 horas añadimos pirazinamida 187,5 mg y a las 48 horas 500mg (3 dosis) pero fue suspendida debido al desarrollo de artritis reactiva. Pasadas 24 horas de su suspensión incorporamos rifampicina 225mg y a las 48 horas 450mg, pero fue interrumpida debido a la detección de nuevas alteraciones hepáticas. Se aumentó la dosis de corticoide y se objetivó control de los parámetros séricos a las 72 horas. Introducción posterior de rifabutin, moxifloxacino y linezolid con buena tolerancia.

Resultados y discusión:

- La reintroducción controlada con etambutol bien tolerada pero la de pirazinamida y rifampicina no tuvo éxito. Como factores de confusión: tratamiento concomitante con corticoides y manifestaciones retardadas del síndrome DRESS. No habiendo sido posible discriminar si la alteración hepática tras la reintroducción controlada de pirazinamida y rifampicina se debió a uno u otro fármaco.
- Ha sido necesario el tratamiento con fármacos anti-TBC de segunda línea.
- El manejo multidisciplinar del DRESS inducido por anti-TBC es muy complejo y requiere de realización de guías clínicas para su estandarización.

Keywords: DRESS/tuberculostáticos/eosinofilia.

Published October 21, 2022

Copyright: © 2022 Author. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Editor: Alberto Borobia

Cite as: Emilio Narváez Fernández, Elena Ramirez García, Teresa Bellón, Elena Sendagorta, Antonio Martínez Verdasco, Rosario Cabañas. Síndrome de DRESS inducido por tuberculostáticos: manejo multidisciplinar complejo. IBJ Clin Pharmacol 2022 (S4):e0004 doi: 10.24217/2530-4984.22s4v1s1.00004.

Funding: Without funding.

Competing Interests: Without competing interest.

Síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos en simultáneo Amoxicilina y Metamizol: comunicación de un caso

Gabriela Leon Zambrana¹, Katherine Pose¹, Ana Fiandor^{1,2}, Rosario Cabañas^{1,2,3,4}.

¹Servicio de Alergología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Madrid, España.

²Servicio de Alergia. Instituto de Investigación Hospital La Paz (IdiPAZ), Madrid, Madrid, España.

³PIELenRed Consortium.

⁴Centro de Investigación en Red de Enfermedades Raras (CIBERER, U754)

*Autor correspondiente: Gabriela Leon Zambrana, Servicio de Alergología, Hospital Universitario La Paz, Madrid, Madrid, España.

E-mail: gabriela.leon@salud.madrid.org

Introducción:

El síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos es una reacción adversa a medicamentos (hipersensibilidad tipo IVb). A menudo son erupciones cutáneas, anomalías hematológicas (eosinofilia, linfocitosis atípica), linfadenopatía y afectación de órganos internos. Su diagnóstico y manejo son difíciles y requieren la participación de diversos especialistas. La mayoría de los casos ocurren en adultos, sin diferencias por género [1]. Según el estudio multicéntrico de Barbaud (Barbaud, British Journal of Dermatology 2013) en un 18% de los casos hay hipersensibilidad a más de un fármaco [2].

Los fármacos implicados con mayor frecuencia suelen ser los anticonvulsivantes, el alopurinol, las sulfonamidas, la minociclina y la vancomicina, también se han reportado casos de piperacilina/tazobactam [3]. En Europa los agentes más frecuentes son los beta-lactámicos.

Caso clínico:

Varón de 29 años con antecedente de astrocitoma con derivación ventrículo-peritoneal (DVP), quien inicia con fiebre (39°C), malestar general y odinofagia el día 18/03/2011 por lo que su médico de familia prescribe amoxicilina/clavulánico, ibuprofeno, metamizol y paracetamol. A las 48 horas presenta fiebre y máculas eritematosas faciales por lo que acude nuevamente a su centro de salud donde suspenden antibioterapia y prescriben pantomicina (sospecha de mononucleosis). Acude a urgencias de HULP el 22/03 con exantema maculopapular confluyente en cara, tronco y muslos, adenopatías supraclaviculares < 1 cm, leucopenia, trombopenia e hipertransaminasemia (ALT 670), PCR 29.37, con función renal normal. Serologías negativas o de infección pasada (Epstein-barr). El día 26/03 presenta alteración neurológica (rigidez de nuca) con estudio de LCR negativo. Es valorado por Dermatología objetivando exantema petequeal equimótico que respeta palmas y plantas, asociado a úlceras corneales (sin etiología clara). Ingresa en medicina interna el 28/03 ante la sospecha de neumonía LID, probable meningitis bacteriana en paciente con DVP y síndrome de hipersensibilidad sistémico inducido por fármacos, se pauta tratamiento con rifampicina, ciprofloxacino y vancomicina por 15 días. Durante todo el ingreso se evitaron los betalactámicos y el metamizol, recibió paracetamol y dexketoprofeno. La clínica fue evolucionando favorablemente. Presentó mejoría y resolución de las lesiones cutáneas, sin descamación en 10 días tras el alta hospitalaria.

Resultados:

Los resultados de la biopsia cutánea concluían exantema vírico vs erupción medicamentosa. Estudio alergológico: intradermo positiva para amoxicilina y muy positiva para metamizol, las epicutáneas negativas y los TTL fueron positivos para amoxicilina y metamizol (Tabla I y II). Diagnóstico de "Síndrome de DRESS probable (puntuación RegiSCAR de 4)".

mcg/ml	IE F. Aguda	IE F. Tardía
500	4.89	2.38
250	3.84	2.66
50	3.30	2.22

mcg/ml	IE F. Aguda	IE F. Tardía
25	-	2.42
10	2.14	-
5	3.13	-
1	2.74	2.33

Conclusiones:

Presentamos un caso de hipersensibilidad inducida por fármacos con pruebas cutáneas y TTL positivo para dos medicamentos (amoxicilina y metamizol). El diagnóstico y tratamiento de nuestro paciente precisó un trabajo multidisciplinario.

Referencias:

- 1.Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, et al. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(4):229-253.
- 2.Barbaud, A., 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." *British Journal of Dermatology* 168.3 (2013): 555-562.
- 3.Choudhary S, McLeod M, Torchia D, Romanelli P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2013;6(6):31-37.

Keywords: DRESS, Amoxiciline, Metamizol

Published October 21, 2022

Copyright: © 2022 Author. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Editor: Alberto Borobia

Cite as: Gabriela Leon Zambrana, Katherine Pose, Ana Fiandor, Rosario Cabañas. Síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos en simultáneo Amoxicilina y Metamizol: comunicación de un caso. *IBJ Clin Pharmacol* 2022 (S4):e0005 doi: 10.24217/2530-4984.22s4v1s1.00005.

Funding: Without funding.

Competing Interests: Without competing interest.

In-Depth characterization of drug-induced liver injury cases with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Demographics, Clinical Features and Culprit Drugs

Sanabria-Cabrera J^{1,4}, Villanueva-Paz M^{2,*}, Niu H¹, Alvarez-Alvarez I^{1,2}, Andrade RJ^{2,3}, Lucena MI^{1,3,4}, on behalf of the Spanish DILI Registry & the LATINDILI Network.

¹Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Universidad de Málaga, Málaga, Spain.

²UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Universidad de Málaga, Málaga, Spain.

³Biomedical Research Network Center for Hepatic and Digestive Diseases (CIBERehd), Carlos III Health Institute, Madrid, Spain.

⁴Platform for Clinical Research and Clinical Trials IBIMA, Plataforma ISCiii de Investigación Clínica, Madrid, Spain.

*Corresponding author:

Villanueva-Paz M. UGC Aparato Digestivo, Hospital Universitario Virgen de la Victoria, Instituto de Investigación Biomédica de Málaga-IBIMA, Universidad de Málaga, Málaga, Spain. E-mail: marvp75@gmail.com

Introduction:

Drug-induced liver injury (DILI) may develop in the context of an immune-mediated severe cutaneous adverse reaction, including drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). However, the characterization of DILI in the setting of DRESS is a subject yet undefined.

Objectives:

We aimed to comprehensively assess the clinical characteristics, outcomes, and causative agents in a cohort of well-defined DILI cases with DRESS from the Spanish DILI Registry and the LATINDILI Network.

Methods:

Data from 55 well-characterized DILI cases with DRESS enrolled in the Spanish DILI Registry (N=31) and LATINDILI Network (N=24) between 1994 and 2020 were retrieved. DRESS was defined according to the European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions (RegiSCAR) diagnostic criteria. Steven Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis cases, and cases with missing or incomplete information of any of the hypersensitivity features were excluded.

Results:

DILI-DRESS patients were aged 48±20 years, and 51% were female. Hepatocellular damage was predominant (44%). Most patients (80%) had eosinophilia and were hospitalized. Over half of the patients showed a moderate liver injury (55%), while the 15% developed a severe damage. Only one patient progressed to acute liver failure and died. DILI-DRESS cases showed a distinctive causative agent pattern compared to DILI cases included in the registries. The most frequent drugs were antiepileptic drugs (carbamazepine, lamotrigine, and phenytoin, 24%), amoxicillin-clavulanate (13%), anti-tuberculosis drugs (9.1%) and allopurinol (7.3%). Antiepileptic drug-induced cases were younger and predominantly women. In allopurinol cases, mixed pattern of liver injury was distinctive. Anti-tuberculosis drugs were associated with a more severe liver injury and the fatal outcome, and a prolonged time to resolution.

Conclusion:

Obtaining a complete clinical picture of DRESS represents a major challenge. In this well-characterized cohort, DILI-DRESS cases coursed with great severity, but low mortality. Antiepileptic drugs were the leading causative agent, causing predominantly a hepatocellular pattern of liver injury. These findings represent a major step to understand the distinctive clinical features and outcomes of DRESS in the context of DILI.

Keywords: Hepatotoxicity, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, immunoallergic, antiepileptic drugs, phenotyping.

Published October 21, 2022

Copyright: © 2022 Author. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Editor: Alberto Borobia

Cite as: Sanabria-Cabrera J, Villanueva-Paz M, Niu H, Alvarez-Alvarez I, Andrade RJ, Lucena MI, on behalf of the Spanish DILI Registry & the LATINDILI Network. IN-DEPTH CHARACTERIZATION OF DRUG-INDUCED LIVER INJURY CASES WITH DRUG REACTION WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS: DEMOGRAPHICS, CLINICAL FEATURES AND CULPRIT DRUGS. *IBJ Clin Pharmacol* 2022 (S4):e0006 doi: 10.24217/2530-4984.22s4v1s1.00006.

Funding: grants of the Andalusian Health Service (SAS)(PI-0310-2018), Instituto de Salud Carlos III– FEDER (PI18/00901, PI18/01804, PI21/01248), and AEMPS. CIBERehd is funded by ISCIII. HN (POSTDOC_21_00780). IAA (CD20/00083). MVP (CD21/00198). JSC (JR21/00066).

Competing Interests: The authors have no conflicts of interest to declare.

SWEET Syndrome, who was to blame?

Rolinson-Landaeta L¹, Rodríguez-Jiménez C², Boada Fernández del Campo C^{3,6}, Velázquez-Perelló C⁴, Fondevilla-Batista D⁵, Fernández-Quintana E⁶.

^{1,2,3,4,5} Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, c/ofra s/n La Cuesta, La Laguna, Spain.

⁶ Centro Autómico de Farmacovigilancia de Canarias, c/ofra s/n La Cuesta, La Laguna, Spain.

*Corresponding author:

Consuelo Rodríguez Jiménez, Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, c/ofra s/n La Cuesta, La Laguna, Spain. E-mail: conrodjim@gmail.com

Introduction:

Case report of a 53-year-old man who came to the emergency department because of pharyngotonsillitis.

Clinical History:

A type 2 diabetic patient, came to the emergency department with a sore throat and fever. He was diagnosed with pharyngotonsillitis and started treatment with azithromycin. He started with skin lesions, so he returned to the emergency department and the antibiotic was changed to amoxicillin plus skin treatment. After 4 days, the lesions increased to the chest and back with swallowing problems. No known allergies.

Physical examination:

Conscious, haemodynamically stable, with lesions on thoracic centre and back composed of habonoid, vesicular and blistere-red elements. He also had lesions on the back of the hands and in the flexor area of the forearm, some of them bull's-eye type, and similar elements on the lower limbs. Also, we found an erosive lesion on the soft palate about 2 cm in diameter. No ocular or other mucosal alterations.

Results / Complementary tests:

CBC: Hb: 15.1 g/dL leukocytes: 16.98 x10E3/mm3 Absolute neutrophils: 13.24 Platelets: 291 x10E3/mm3 INR: 1.10 Glucose: 261 mg/dL GFR (CKD-EPI) >90ml/min/sup.

Biopsy-punch: lesion of left upper limb about 0.4cm in surface with 0.7 in depth: Skin structure consisting of epidermis, dermis and hypodermis. Epidermis with some neutrophils. Mitoses in stratum basale. Dermal oedema with fibrin forming a blister and under this, mixed inflammatory infiltrates with abundant neutrophils and eosinophils, perivascular and interstitial with focal extension to the hypodermis. With PAS technique, it appears to be a Sweet's syndrome-type picture.

Differential diagnosis: Erythema Multiforme Major vs Steven-Johnson secondary to Amoxicillin.

Definitive diagnosis after biopsy: Sweet's Syndrome.

Treatment and evolution:

Amoxicillin was discontinued and treatment was started with intravenous corticosteroids (1mg/kg), antihistamine (polaramine) and insulin control. After 3 days with intravenous corticosteroids, lesions and swallowing improved. The patient was discharged with oral corticosteroids with a descending regimen.

The case was reported to the Centro Autonómico de Farmacovigilancia de Canarias, which, after evaluation of the temporal relationship, established a POSSIBLE causal relationship.

Conclusion:

If any of these antibiotics were the causative agent, we still can not conclude that there is a greater causal relationship for one than for the other. Adverse drug reactions account for 5-10% of admissions or trips to hospital emergency departments. They are often overlooked in initial differential diagnoses and the drug is only considered when the lesions are really serious and life-threatening.

Keywords: antibiotics, Sweet Syndrome, cutaneous drug reaction

Published October 21, 2022

Copyright: © 2022 Author. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Editor: Alberto Borobia

Cite as: Rolinson-Landaeta L1, Rodríguez-Jiménez C2, Boada Fernández del Campo C3,6, Velázquez-Perelló C4, Fondevilla-Batista D5, Fernández-Quintana E6. SWEET Syndrome, who was to blame?. IBJ Clin Pharmacol 2022 (S4):e0007 doi: 10.24217/2530-4984.22s4v1s1.00007.

Funding: Without funding.

Competing Interests: Without competing interest.

Necrolisis epidérmica tóxica fatal por Ciprofloxacino. Un caso ilustrativo.

Cristina Pesántez¹, María Cruz Torres¹, Gerard Pitarch², Ana Pitarch², María Jesús Nicolau³, Ernesto Enrique¹.

¹Allergy Service, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón de la Plana, Spain.

²Dermatology Service, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón de la Plana, Spain.

³Anatomical Pathology Service, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón de la Plana, Spain.

*Corresponding author:

Cristina Pesántez, Allergy Service, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón de la Plana, Spain. E-mail: crissap_17@hotmail.com

Caso clínico:

Varón pluripatológico que presenta episodios de otitis media aguda (OMA) de repetición.

En el 2011 (87 años) se pauta Ciprofloxacino oral por OMA, presentando tras 48h lesiones generalizadas pustulares y máculas eritematosas con signo de Nikolsky positivo, afectación de mucosas y deterioro del estado general. Tras valoración por Dermatología, ingresa, se retira ciprofloxacino y se instaura fluidoterapia iv y analgesia. Se realiza biopsia compatible con SSJ. Evoluciona favorablemente, es dado de alta y se recomienda evitación de fluoroquinolonas.

En el 2018 (93 años) presenta nuevamente OMA y por indicación de ORL se pauta Ciprofloxacino oral. A las 72h presenta lesiones generalizadas eritemato-descamativas y ampollas en piel y mucosas, deterioro de la función renal y elevación de reactantes de fase aguda. Ingres, se retira ciprofloxacino e inicia tratamiento parenteral con esteroides, fluidoterapia, antibiótico y analgesia. La biopsia es compatible con NET. Evoluciona desfavorablemente, presenta sobreinfección cutánea extensa, insuficiencia respiratoria aguda, fallo multiorgánico y exitus.

Discusión:

La causa más frecuente de SSJ/NET son los medicamentos. La mortalidad es 3 veces superior en el NET debido a la extensión cutánea y las complicaciones sistémicas, además, la edad avanzada y el deterioro de la función renal constituyen signos de mal pronóstico.

Entre 10-20% de pacientes con afectación pulmonar requieren soporte ventilatorio.

El tratamiento inicial incluye fluidoterapia IV, analgesia IV y cuidados de la piel. El estudio alergológico de las reacciones graves por medicamentos puede realizarse mediante pruebas epicutáneas valorando el riesgo/beneficio.

Conclusión:

Es vital la identificación precoz del fármaco implicado y su retirada permanente.

El abordaje de esta patología precisa de la creación de unidades multidisciplinares (dermatología, alergología, intensiv, medicina interna, anatomía patológica, farmacia, etc) para lograr un diagnóstico y tratamiento integral.

El caso presentado remarca la importancia de crear alertas medicamentosas visibles en todos niveles asistenciales sanitarios.

Keywords: Drug reaction; Stevens-Johnson syndrome; Toxic epidermal necrolysis.

Published October 21, 2022

Copyright: © 2022 Author. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Editor: Alberto Borobia

Cite as: Cristina Pesántez, María Cruz Torres, Gerard Pitarch, Ana Pitarch, María Jesús Nicolau, Ernesto Enrique. Necrolysis epidérmica tóxica fatal por Ciprofloxacino. Un caso ilustrativo. *IBJ Clin Pharmacol* 2022 (S4):e0008 doi: 10.24217/2530-4984.22s4v1s1.00008.

Funding: Without funding.

Competing Interests: Without competing interest.

