



Diagnóstico y tratamiento del paciente con reacciones cutáneas adversas severas a medicamentos en el Hospital Universitario Nacional de Colombia



Bogotá, Colombia · 2023

Estándar Clínico
Basado en la Evidencia

Estándar clínico

basado en la evidencia:

diagnóstico y tratamiento del paciente
con reacciones cutáneas adversas
severas a medicamentos en el Hospital
Universitario Nacional de Colombia

Catalogación en la publicación Universidad Nacional de Colombia

Estándar clínico basado en la evidencia : diagnóstico y tratamiento del paciente con reacciones cutáneas adversas severas a medicamentos en el Hospital Universitario Nacional de Colombia / [Héctor Castellanos Lorduy [y otros veinte]]. -- Primera edición. -- Bogotá : Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Medicina. Instituto de Investigaciones Clínicas, Hospital Universitario Nacional de Colombia, Centro Editorial Facultad de Medicina, 2023

1 CD-ROM (132 páginas) : ilustraciones (algunas a color), diagramas, fotografías. -- (Colección Coediciones) Incluye referencias bibliográficas al final de algunos capítulos e índice analítico

ISBN 978-958-505-260-4 (epub). -- ISBN 978-958-505-261-1 (impresión bajo demanda)

1. Hospital Universitario Nacional de Colombia (Bogotá) -- Atención médica -- Investigaciones 2. Hipersensibilidad medicamentosa -- Diagnóstico 3. Hipersensibilidad medicamentosa -- Terapia 4. Medicina basada en datos científicos 5. Diagnóstico clínico 6. Asistencia al paciente 7. Atención hospitalaria I. Castellanos Lorduy, Héctor José, 959- II. Serie

CDD-23 616.9758 / 2023 NLM- QW906

Estándar clínico basado en la evidencia: diagnóstico y tratamiento del paciente con reacciones cutáneas adversas severas a medicamentos en el Hospital Universitario Nacional de Colombia

© Universidad Nacional de Colombia - Sede Bogotá - Facultad de Medicina

© Hospital Universitario Nacional de Colombia

Primera edición, abril 2023

ISBN: 978-958-505-260-4 (e-book)

ISBN: 978-958-505-261-1 (impresión bajo demanda)

Facultad de Medicina

Decano

José Fernando Galván Villamarín

Vicedecano de Investigación y Extensión

Giancarlo Buitrago Gutiérrez

Vicedecano Académico

Arturo José Parada Baños

Coordinadora Centro Editorial

Vivian Marcela Molano Soto

Preparación editorial

Centro Editorial Facultad de Medicina

upublic_fmbog@unal.edu.co

Diagramación

Óscar Gómez Franco

Fotografías de carátula e internas

Hospital Universitario Nacional de Colombia

Corrección de estilo y ortotipográfica

Yesenia Rincón Jiménez

Colección

Coediciones

Hecho en Bogotá, D. C., Colombia, 2023

Todas las figuras y tablas de esta obra son propiedad de los autores, salvo cuando se indique lo contrario.

Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier medio sin la autorización escrita del titular de los derechos patrimoniales.

Los conceptos emitidos son responsabilidad de los autores y no comprometen el criterio del Centro Editorial ni de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia.

Estándar clínico basado en la evidencia:
diagnóstico y tratamiento del paciente con reacciones
cutáneas adversas severas a medicamentos en el Hospital
Universitario Nacional de Colombia

Hospital Universitario Nacional de Colombia
Dirección de Investigación e Innovación
Proceso de Atención en Cirugía
Proceso de Atención en Cuidado Crítico
Proceso de Atención en Hospitalización
Proceso de Atención en Patología y Laboratorio Clínico
Proceso de Atención en Servicio Farmacéutico
Proceso de Atención en Programas Especiales

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina
Instituto de Investigaciones Clínicas
Departamento de Cirugía
Departamento de Medicina Interna
Departamento de Patología
Facultad de Enfermería
Departamento de Enfermería
Departamento de Salud de Colectivos
Facultad de Ciencias
Departamento de Farmacia

Corrección de estilo
Cristhian López
Diseño
Daniela Martínez Díaz
Diagramación
Óscar Gómez Franco
Proceso de Gestión de las Comunicaciones
Hospital Universitario Nacional de Colombia

Primera edición
Bogotá, Colombia



AUTORES

AUTORES

Héctor Castellanos Lorduy

Médico cirujano y especialista en Dermatología. Es profesor asociado en la Universidad Nacional de Colombia, trabaja como dermatólogo en el Hospital Universitario Nacional de Colombia, donde es director del servicio de dermatología, y es médico dermatólogo en E. S. E. Centro Dermatológico Federico Lleras Acosta y en el Centro Médico el Virrey.

Jorge Augusto Díaz Rojas

Químico farmacéutico, especialista en Farmacia Clínica, magíster en Farmacología, en Ciencias Económicas y doctor en Ciencias Farmacéuticas. Es profesor titular de la Universidad Nacional de Colombia. Además, es director del Área de Servicio Farmacéutico del Hospital Universitario Nacional de Colombia.

Nelly Patricia Muñoz Velasco

Médica cirujana y residente de tercer año de la especialidad en Dermatología de la Universidad Nacional de Colombia.

Dayana Sofía Rengifo Bolaños

Médica y residente de tercer año de la especialidad en Dermatología de la Universidad Nacional de Colombia.

Diego Camilo Reyes Orjuela

Médico cirujano y especialista en Cuidado Crítico. Es médico intensivista en el Servicio de Atención en Cuidado Crítico del Hospital Universitario Nacional de Colombia.

Damaris Maritza Zipa Carrillo

Médica cirujana, especialista en Medicina Interna. Es médica internista en el proceso de Atención en Cuidado Crítico del Hospital Universitario Nacional de Colombia.

José Edwin Cagua Agudelo

Doctor en Medicina y Cirugía, y especialista en Auditoría Médica. Es profesor asociado del Departamento de Cirugía en la Universidad Nacional de Colombia y médico especialista en urología en el Servicio de Urología del Hospital Universitario Nacional de Colombia.

Daniel Eduardo Giraldo Toro

Médico general y residente de tercer año de la especialidad en Oftalmología de la Universidad Nacional de Colombia.

Alberto Peña Valenzuela (Q. E. P. D.)

Médico y cirujano, especialista en Otorrinolaringología. Trabajó como profesor asociado en la Unidad de Otorrinolaringología del Departamento de Cirugía General de la Universidad Nacional de Colombia y fue director del Servicio de Otorrinolaringología en el Hospital Universitario Nacional de Colombia.

Ana Helena Puerto Guerrero

Licenciada en Enfermería y magíster en Salud Pública y en Educación. Es profesora asociada de la Universidad Nacional de Colombia y directora del Departamento de Salud de Colectivos de la Facultad de Enfermería de la misma institución.

César Camilo Rubiano López

Enfermero, especialista en Cuidado Crítico en el Adulto y en Auditoría de la Calidad en Salud con Énfasis en Epidemiología. Es coordinador de enfermería en el proceso de Atención en Cuidado Crítico del Hospital Universitario Nacional de Colombia y miembro de la Asociación Colombiana de Cuidado Intensivo.

Ángel Yobany Sánchez Merchán

Médico cirujano, especialista en Patología y magíster en Gestión de Organizaciones. Es profesor asociado en el Departamento de Patología de la Universidad Nacional de Colombia. Además, es patólogo anatómico y clínico, y director del Laboratorio Clínico y Patología del Hospital Universitario Nacional de Colombia.

Daniela Villada Flórez

Médica cirujana y residente de primer año de la especialidad en Urología en la Universidad Nacional de Colombia.

Javier Amaya-Nieto

Médico cirujano y candidato a magíster en Epidemiología Clínica. Trabaja en el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia.

Paula González-Caicedo

Fisioterapeuta y estudiante de la maestría en Epidemiología Clínica del Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia. Es metodóloga de investigación en la Dirección de Investigación e Innovación del Hospital Universitario Nacional de Colombia.

Giancarlo Buitrago

Médico cirujano, magíster en Economía y en Epidemiología Clínica, y doctor en Economía. Es profesor asociado y vicedecano de Investigación y Extensión de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, y director de Investigación e Innovación del Hospital Universitario Nacional de Colombia.

Comité de Estándares Clínicos

Universidad Nacional de Colombia, Hospital Universitario Nacional de Colombia.

HOSPITAL UNIVERSITARIO NACIONAL DE COLOMBIA

- **Oscar Alonso Dueñas Granados.** Director General, Hospital Universitario Nacional de Colombia.

Comité de estándares clínicos

- **José Guillermo Ruiz Rodríguez.** Director científico, Hospital Universitario Nacional de Colombia.
- **José Ricardo Navarro Vargas.** Decano, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.
- **José Fernando Galván Villamarín.** Vicedecano Académico, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.
- **Javier Hernando Eslava Schmalbach.** Vicedecano de Investigación, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.
- **Dairo Javier Marín Zuluaga.** Decano, Facultad de Odontología, Universidad Nacional de Colombia.
- **Gloria Mabel Carrillo González.** Decano, Facultad de Enfermería, Universidad Nacional de Colombia.
- **Análida Elizabeth Pinilla Roa.** Director de Educación y Gestión del Conocimiento, Hospital Universitario Nacional de Colombia.
- **Giancarlo Buitrago Gutiérrez.** Director de Investigación e Innovación, Hospital Universitario Nacional de Colombia.
- **Jairo Antonio Pérez Cely.** Director de Cuidado Crítico, Hospital Universitario Nacional de Colombia.
- **Sugeich del Mar Meléndez Rhenals.** Director de Medicina Interna, Hospital Universitario Nacional de Colombia.
- **Rubén Ernesto Caycedo Beltrán.** Director de Clínicas Quirúrgicas, Hospital Universitario Nacional de Colombia.
- **Alfonso Javier Lozano Valcárcel.** Director de Imágenes Diagnósticas, Hospital Universitario Nacional de Colombia.
- **Liliana Akli Serpa.** Director de Rehabilitación y Desarrollo Humano, Hospital Universitario Nacional de Colombia.
- **Ángel Yobany Sánchez Merchán.** Director de Laboratorio Clínico y Patología, Hospital Universitario Nacional de Colombia.
- **Jorge Augusto Díaz Rojas.** Director de Servicio Farmacéutico, Hospital Universitario Nacional de Colombia.
- **Alix Constanza Rojas Escamilla.** Director de Calidad, Hospital Universitario Nacional de Colombia.

- **Ana Helena Puerto Guerrero (2020-2022)**. Directora de Enfermería, Hospital Universitario Nacional de Colombia.
- **Yanira Astrid Rodríguez Holguín (2022-actual)**. Directora de Enfermería, Hospital Universitario Nacional de Colombia.

Equipo asesor metodológico

- **Rodrigo Pardo Turriago**. Profesor titular, Departamento de Medicina Interna e Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.
- **Hernando Guillermo Gaitán Duarte**. Profesor Titular, Departamento de Obstetricia y Ginecología e Instituto de Investigaciones Clínicas, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia.
- **Anamaria Vargas Cáceres**. Ingeniera industrial y analista sénior de investigación, Dirección de Investigación e Innovación, Hospital Universitario Nacional de Colombia.

CONTRIBUCIONES DE LOS AUTORES

- **Coordinación clínica:** Héctor Castellanos Lorduy, Jorge Augusto Díaz Rojas, Nelly Patricia Muñoz Velasco y Dayana Sofía Rengifo Bolaños.
- **Coordinación metodológica:** Giancarlo Buitrago, Javier Amaya-Nieto y Paula González-Caicedo.
- **Definición de alcance y objetivos:** Héctor Castellanos Lorduy, Jorge Augusto Díaz Rojas, Nelly Patricia Muñoz Velasco, Dayana Sofía Rengifo Bolaños, Javier Amaya-Nieto y Paula González-Caicedo.
- **Revisión sistemática de guías de práctica clínica:** Héctor Castellanos Lorduy, Nelly Patricia Muñoz Velasco, Dayana Sofía Rengifo Bolaños, Javier Amaya-Nieto y Paula González-Caicedo.
- **Algoritmo clínico preliminar:** Héctor Castellanos Lorduy, Jorge Augusto Díaz Rojas, Nelly Patricia Muñoz Velasco, Dayana Sofía Rengifo Bolaños, Damaris Maritza Zipa Carrillo, Diego Camilo Reyes Orjuela, Javier Amaya-Nieto, Paula González-Caicedo y Anamaría Vargas Cáceres.
- **Acuerdo interdisciplinario:** Héctor Castellanos Lorduy, Jorge Augusto Díaz Rojas, Nelly Patricia Muñoz Velasco, Dayana Sofía Rengifo Bolaños, Damaris Maritza Zipa Carrillo, Ángel Yobany Sánchez Merchán, José Edwin Cagua Agudelo, César Camilo Rubiano López, Daniel Eduardo Giraldo Toro, Alberto Peña Valenzuela, Ana Helena Puerto Guerrero y Daniela Villada Flórez.
- **Algoritmo clínico final:** Héctor Castellanos Lorduy, Jorge Augusto Díaz Rojas, Nelly Patricia Muñoz Velasco, Dayana Sofía Rengifo, Paula González-Caicedo y Anamaría Vargas Cáceres.
- **Revisión y edición:** Héctor Castellanos Lorduy, Jorge Augusto Díaz Rojas, Nelly Patricia Muñoz Velasco, Dayana Sofía Rengifo Bolaños, Paula González-Caicedo, Anamaría Vargas Cáceres y Giancarlo Buitrago.
- **Seguimiento del proceso:** Comité de Estándares Clínicos.



**TABLA DE
CONTENIDO**

Índice de tablas	18
Índice de figuras	18
Abreviaturas	19
Prefacio	20
Introducción	21
Alcance y objetivos	25
Metodología	29
Diagramas de flujo y puntos de control	35
Implementación del estándar clínico basado en la evidencia y evaluación de la adherencia	67
Impacto esperado del estándar clínico basado en la evidencia	71
Actualización del estándar clínico basado en la evidencia	75
Glosario	79
Referencias	83
Anexos	89
Índice analítico	131

ÍNDICES

Índice de tablas

- 33 **Tabla 1.** Guías de práctica clínica identificadas y seleccionadas en la búsqueda de literatura
- 65 **Tabla 2.** Indicadores propuestos para la medición de los puntos de control

Índice de figuras

- 31 **Figura 1.** Metodología del proceso secuencial de desarrollo del estándar clínico basado en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con reacciones adversas cutáneas adversas severas a medicamentos en el Hospital Universitario Nacional de Colombia
- 37 **Figura 2.** Diagrama de flujo para el diagnóstico y tratamiento del paciente con reacciones cutáneas adversas a medicamentos severas en el Hospital Universitario Nacional de Colombia
- 38 **Figura 3.** Sección 1 del diagrama de flujo para el diagnóstico clínico del paciente con reacciones cutáneas adversas a medicamentos severas
- 41 **Figura 4.** Sección 2 del diagrama de flujo: confirmación del diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica y evaluación del pronóstico
- 44 **Figura 5.** Sección 3 del diagrama de flujo: tratamiento y alta del paciente con síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica
- 52 **Figura 6.** Sección 4 del diagrama de flujo: confirmación del diagnóstico de síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos y definición del tratamiento y alta de estos pacientes
- 59 **Figura 7.** Sección 5 del diagrama de flujo: confirmación del diagnóstico de pustulosis exantemática generalizada aguda, evaluación del pronóstico y tratamiento posoperatorio de estos pacientes

ABREVIATURAS

AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AINE	Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos
BUN	Examen de nitrógeno ureico en la sangre
CENETEC	Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud - México
CID	Coagulación intravascular diseminada
CIE-10	Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, Décima Revisión.
CUPS	Código único de procedimientos en salud
DILI	Drug-induced liver injury (daño hepático inducido por medicamentos)
DRESS	(Síndrome) de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos
ECBE	Estándar clínico basado en la evidencia
GIN	Guidelines International Network
GPC	Guía de práctica clínica
HUN	Hospital Universitario Nacional de Colombia
IECA	Inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina
IETS	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
IgIV	Inmunoglobulina intravenosa
INR	International normalized ratio (razón normalizada internacional)
NET	Necrólisis epidérmica tóxica
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OMS	Organización Mundial de la Salud
OPS	Organización Panamericana de la Salud
PCR	Proteína C reactiva
PEGA	Pustulosis exantemática generalizada aguda
RAM	Reacciones adversas a medicamentos
RCAM	Reacción cutánea adversa a medicamentos
SCORTEN	Escala de necrólisis epidérmica toxica
SCT	Superficie corporal total
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SJS	Síndrome de Stevens-Johnson
UCI	Unidad de Cuidado Intensivo
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VSG	Velocidad de sedimentación globular
WHOLIS	Sistema de Información de la Biblioteca de la Organización Mundial de la Salud

PREFACIO

La medicina moderna utiliza como pilar fundamental la medicina basada en la evidencia. Esta estrategia hace uso de la mejor disponible, la evaluación crítica de la misma, la experiencia clínica, las perspectivas y valores de los pacientes, con el fin de generar recomendaciones en las distintas instancias del proceso de atención (diagnóstico, tratamiento y rehabilitación) para diferentes eventos de interés en salud. Lo anterior desde una matriz de priorización que atiende las necesidades de los pacientes, los prestadores y las instituciones que brindan servicios. El objetivo final es brindar atención de calidad desde un ámbito de equidad y racionalidad financiera.

Las recomendaciones basadas en la evidencia pueden plasmarse en diferentes tipos de documentos, como guías de práctica clínica (GPC), protocolos, procedimientos, manuales, instructivos, entre otros, cada uno con finalidades y aplicaciones diferentes. Las GPC son usadas por el personal de salud para consultar las mejores recomendaciones para la atención de los pacientes y, aunque las GPC se desarrollan con altos estándares de calidad, estas recomendaciones deben implementarse mediante procedimientos sistemáticos que consideren las especificidades de las organizaciones y los fines que se busquen. Las recomendaciones buscan llevar a los pacientes las mejores opciones a partir de la información disponible, considerando la flexibilidad y la excepción, cuando ella cabe.

20 |

El Hospital Universitario Nacional de Colombia (HUN) ha venido trabajando, en colaboración con la Universidad Nacional de Colombia y el Instituto de Investigaciones Clínicas de la Universidad Nacional de Colombia, en el desarrollo de un proceso que busca estandarizar la atención en salud, teniendo en cuenta la mejor evidencia, los recursos disponibles y la interdisciplinariedad, con el propósito de generar un abordaje integral que mejore los desenlaces de los pacientes y optimice el uso de los recursos a nivel hospitalario. El proceso se denomina *Estándares Clínicos Basados en Evidencia* (ECBE).

En este documento, se presenta el ECBE relacionado con reacciones cutáneas adversas severas a medicamentos, que hace parte de la serie del mismo nombre que incluye las condiciones o enfermedades de mayor carga para el Hospital Universitario Nacional de Colombia. Este documento es el resultado del trabajo conjunto del equipo clínico y metodológico de las instituciones participantes y es un aporte al mejoramiento de la atención en salud.

Hacer medicina basada en la evidencia es lo nuestro.

INTRODUCCIÓN

Las RCAM (reacciones cutáneas adversas a medicamentos) son un grupo de condiciones clínicas caracterizadas por la alteración en la estructura o función de la piel, las mucosas o los anexos cutáneos, inducida por la exposición a un fármaco determinado. Además, son la manifestación más común de las reacciones adversas a medicamentos (RAM), que, según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se definen como una respuesta perjudicial y no intencionada a un medicamento que ocurre a dosis normalmente utilizadas en seres humanos para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o para la modificación de la función fisiológica (1, 2).

Se estima que entre 10 y 15 % de los pacientes medicados desarrollan una RAM (3). En el ámbito hospitalario, se ha reportado que la incidencia de RCAM en pacientes hospitalizados, en países desarrollados, varía entre 1-3 %, mientras que, en países en vías de desarrollo, varía entre 2-5 % (4). En lo que respecta al ámbito ambulatorio, Chatterjee *et al.* (4), en un estudio realizado en 2726 pacientes que asistieron en un periodo de un año al servicio ambulatorio de dermatología de un hospital universitario de Calcuta, en India, reportan una incidencia de RCAM de 2.6 %.

Los principales factores de riesgo de las RCAM son edad avanzada, polifarmacia, tener afectación del sistema inmunitario, tener el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tener linfoma y sufrir de enfermedades autoinmunes. La mayoría de estas reacciones son causadas por unos pocos grupos farmacológicos, a saber: antibióticos (betalactámicos y sulfamidas), anticonvulsivantes (fenitoína y carbamazepina), hipouricemiantes (alopurinol), antihipertensivos, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) (fenilbutazona, aspirina y pirazolonas) (5).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) clasifica las RCAM de la A a la F, según su mecanismo fisiopatológico (1). Las RCAM de tipo B no son predecibles por el mecanismo de acción del fármaco y dependen de la susceptibilidad del paciente, por lo que se les conoce como *reacciones idiosincráticas*; además, su causa puede ser inmunológica o no inmunológica (8). Las RCAM de tipo B de causa inmunológica hacen referencia a reacciones de hipersensibilidad que pueden ser inmediatas o tardías, siendo estas últimas conocidas como *reacciones de hipersensibilidad tipo IV*, que, a su vez, se subdividen en cuatro grupos (IVa, IVb, IVc, IVd), según las células efectoras involucradas (monocitos, eosinófilos, linfocitos y neutrófilos) (6).

Por otra parte, según la gravedad de las manifestaciones clínicas, las RCAM se clasifican en *leves, moderadas y severas*. En la mayoría de los casos, estas reacciones son leves, autolimitadas y, por lo general, se resuelven después de suspender la administración del agente causal; sin embargo, estas pueden ser

severas y potencialmente mortales en hasta 2 % de los casos (7). Las RCAM severas incluyen el SSJ, el síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), la NET y la pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) (6).

Estas reacciones se caracterizan por la aparición de lesiones cutáneas en zonas extensas de la piel, como ampollas, erosiones, necrosis, exantemas maculopapulares o pústulas, y pueden estar asociadas a compromiso de otros órganos, por lo que pueden resultar en la necesidad de hospitalización, la prolongación de la estancia hospitalaria o, incluso, causar la muerte (8). El SSJ y la NET (SSJ/NET) son reacciones mucocutáneas severas a medicamentos, caracterizadas por la formación de ampollas y por desprendimiento del epitelio. Los dos términos describen fenotipos con un espectro específico de severidad, donde el SSJ es la forma menos extensa (compromiso <10 % de SCT) y la NET, la más extensa (compromiso >30 %).

En ambos tipos de reacción, pueden ocurrir complicaciones sistémicas que pueden resultar en *síndrome de disfunción multiorgánica*. Además, se ha descrito que la tasa de mortalidad en pacientes con SJS/NET es aproximadamente de 22 % y que los sobrevivientes de la forma grave de la enfermedad —es decir, la NET— con frecuencia sufren secuelas importantes a largo plazo. El SSJ, así como su forma grave, se clasifica como una reacción de hipersensibilidad tipo IVc inducida por fármacos y mediada por linfocitos T citotóxicos que conducen a la apoptosis y necrosis masiva de queratinocitos (9).

22 |

El síndrome DRESS se clasifica como una reacción de hipersensibilidad tipo IVb mediada por eosinófilos. Se caracteriza por el desarrollo de erupciones cutáneas maculopapulares, alteraciones hematológicas como eosinofilia y linfocitosis atípica, linfadenopatías y la afectación de órganos internos (10). Por su parte, la PEGA se clasifica como una reacción de hipersensibilidad tipo IVd mediada por neutrófilos, los cuales infiltran la epidermis, desencadenando la aparición de numerosas pústulas estériles sobre una base eritematosa. En algunos casos, la PEGA se asocia con fiebre y leucocitosis (11).

El tratamiento de las RCAM consiste en la suspensión del posible fármaco causal, la implementación de medidas de soporte, tales como cuidados básicos de la barrera cutánea y de las mucosas, la administración de líquidos y electrolitos, la prevención e identificación de infecciones secundarias y en la instaurar el tratamiento médico específico según el compromiso orgánico presentado. Es importante mencionar que, en la actualidad, no hay una terapia farmacológica específica para todos los tipos de RCAM (1).

En el caso del Hospital Universitario Nacional de Colombia (HUN), las RCAM severas constituyen la principal causa de interconsulta al Servicio de Dermatología, donde al mes son valorados entre 3 y 7 pacientes por este motivo. Entre 2017 y 2019, en el Servicio de Dermatología se valoraron 99 pacientes con sospecha de RCAM, de los cuales el 14 %, 11 % y 3 % fueron casos de

DRESS, PEGA y SSJ/NET, respectivamente (12). En 2019, hubo 24 ingresos hospitalarios, 154 consultas ambulatorias y se realizaron más de 500 procedimientos (exámenes de laboratorios y pruebas de diagnóstico por imagen), debido a RCAM.

La atención integral de estos pacientes en el HUN, desde el apoyo diagnóstico hasta el tratamiento integral y seguimiento, involucra los servicios/ áreas asistenciales de dermatología, medicina interna, medicina crítica, química farmacéutica, enfermería, oftalmología, patología, enfermería, oftalmología, ginecología, urología y rehabilitación. Por tal motivo, estandarizar el tratamiento de los pacientes con RCAM en el hospital es de gran relevancia.

Teniendo en cuenta lo anterior, el objetivo de este ECBE es generar recomendaciones (presentadas mediante un diagrama de flujo) relativas al diagnóstico y tratamiento de pacientes adultos con RCAM severas y, de esta forma, proporcionar directrices que optimicen la calidad de la atención en salud brindada a estos pacientes y, en consecuencia, mejorar su calidad de vida.



ALCANCE Y OBJETIVOS

ALCANCE

Este ECBE busca, con base en la mejor evidencia disponible, elaborar un algoritmo clínico del diagnóstico y tratamiento de pacientes adultos con RCAM severas atendidos en el HUN, en cualquiera de sus modalidades de prestación de servicios de salud: consulta externa e ingreso a hospitalización en sala general o a Unidad de Cuidado Intensivo (UCI).

Las recomendaciones contenidas en este, están dirigidas a los profesionales de la salud involucrados en la atención de pacientes con RCAM severas (médicos dermatólogos, internistas, intensivistas, oftalmólogos, patólogos, médicos generales, residentes, enfermeros y químicos farmacéuticos, entre otros).

El ECBE también podrá ser usado tanto por docentes como por estudiantes de ciencias de la salud (pregrado y postgrado) de la Universidad Nacional de Colombia que se encuentren realizando sus prácticas clínicas en el HUN, así como por personal asistencial y/o administrativo de la institución responsable de tomar decisiones relativas al tratamiento de estos pacientes, con el fin de facilitar el proceso de implementación del ECBE en el hospital. Es importante mencionar que este documento no incluye recomendaciones para población pediátrica (< 18 años) o gestantes.

OBJETIVOS

Estos se dividen en general y específicos, como se detalla a continuación.

Objetivo general

Identificar las indicaciones para el diagnóstico y tratamiento integral de pacientes adultos con RCAM severas atendidos en el HUN mediante el desarrollo de un ECBE.

Objetivos específicos

- Identificar las áreas asistenciales del HUN involucradas en el diagnóstico y tratamiento de pacientes adultos con RCAM severas.
- Identificar recomendaciones basadas en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con RCAM severas.
- Generar un consenso entre las áreas asistenciales involucradas sobre el diagnóstico y tratamiento de pacientes con RCAM severas en el HUN.
- Elaborar un algoritmo clínico para el diagnóstico y tratamiento de pacientes con RCAM severas atendidos en el HUN.
- Identificar puntos de control para la implementación y evaluación del ECBE.
- Presentar los lineamientos para la difusión e implementación del ECBE.



METODOLOGÍA

El ECBE se desarrolló mediante un proceso secuencial de siete fases: i) conformación del grupo desarrollador; ii) definición del alcance y los objetivos del ECBE; iii) revisión sistemática de guías de práctica clínica (GPC); iv) elaboración del algoritmo preliminar; v) establecimiento de un acuerdo interdisciplinario; vi) elaboración del algoritmo final, y vii) revisión y edición del ECBE (ver figura 1).

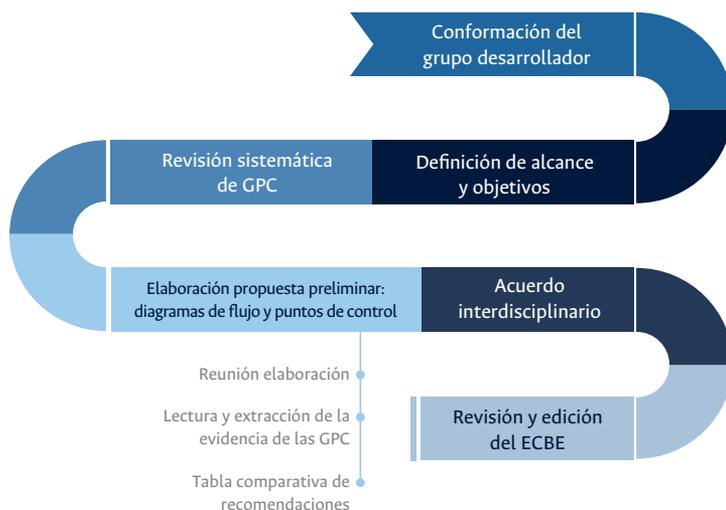


Figura 1. Metodología del proceso secuencial de desarrollo del estándar clínico basado en la evidencia para el diagnóstico y tratamiento de pacientes adultos con reacciones adversas cutáneas severas a medicamentos en el Hospital Universitario Nacional de Colombia

El grupo desarrollador del ECBE estuvo conformado por expertos en dermatología, farmacia y epidemiología clínica, y todos los miembros diligenciaron los formatos de divulgación de conflictos de intereses. Una vez constituido, el grupo interdisciplinario estableció los objetivos y el alcance del ECBE. En la etapa de revisión de la literatura, se realizaron búsquedas sistemáticas en diferentes bases de datos (Medline, Embase, Cochrane Library y LILACS), organismos desarrolladores y compiladores de GPC, utilizando lenguaje controlado para identificar las GPC que respondieran al objetivo y alcance planteados (ver el anexo 1 para más información sobre las estrategias de búsqueda). El proceso de tamización y selección de la evidencia se realizó teniendo en cuenta los siguientes criterios de elegibilidad establecidos por el equipo desarrollador:

Criterios de inclusión

Estos son:

- El GPC sobre el diagnóstico y tratamiento de pacientes adultos con RCAM.
- GPC publicadas en inglés o español y con acceso a texto completo.
- GPC publicadas en los últimos 10 años.
- GPC con evaluación de la calidad global mayor a seis, según el instrumento AGREE II o con un puntaje mayor a 60 % en los dominios de rigor metodológico e independencia editorial.

Criterios de exclusión

Son los siguientes:

- GPC sobre el diagnóstico y tratamiento de las RCAM en población pediátrica.
- GPC sobre el diagnóstico y tratamiento de las RCAM en gestantes.

La tamización de la evidencia se realizó mediante la revisión del título, resumen y texto completo de los documentos identificados en las búsquedas sistemáticas. Este proceso fue realizado de manera independiente por dos miembros del grupo desarrollador y las discrepancias fueron resueltas por un tercer integrante. La calidad de las GPC seleccionadas se evaluó de manera independiente por dos integrantes del grupo desarrollador (un experto clínico y un experto metodológico), para lo cual se utilizó el instrumento AGREE II (13).

32 |

El proceso de tamización y selección de las GPC se resume en el diagrama PRISMA (ver anexo 3). Finalmente, después de aplicar los criterios de elegibilidad, se incluyeron los documentos presentados en la tabla 1. Para más información sobre las búsquedas sistemáticas de la literatura realizadas, ver los anexos 1 y 4.

Tabla 1. Guías de práctica clínica identificadas y seleccionadas en la búsqueda de la literatura

Id	Nombre de la GPC	Grupo desarrollador	País	Idioma	Año	Reporte AGREE II		
						Rigor metodológico	Independencia editorial	Calidad global
GPC1	UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016 (9)	British Association of Dermatologists	Inglaterra	Inglés	2016	77.1 %	91.7 %	6
GPC2	Drug allergy: Diagnosis and Management of Drug Allergy in Adults, Children and Young People (14)	A multidisciplinary Guideline Development Group (GDG), commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence	Reino Unido	Inglés	2014	70.8 %	75 %	3
GPC3	Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento del síndrome de Stevens Johnson/Necrólisis Epidérmica Tóxica (15)	Instituto Mexicano del Seguro Social	México	Español	2011	65.6 %	91.7 %	3

GPC: guía de práctica clínica.

En cuanto a la elaboración de la propuesta preliminar del ECBE: en primer lugar, se elaboró la tabla de extracción de información utilizando un sistema de dominios (explicado en el anexo 4); en segundo lugar, se extrajo la evidencia contenida en las GPC seleccionadas (los niveles de evidencia y grados de recomendación utilizados por cada una de las 4 GPC seleccionadas se encuentran en el anexo 4); Finalmente, se identificaron las áreas asistenciales del HUN involucradas en el proceso de atención de pacientes adultos con RCAM severas y se elaboró el diagrama de flujo preliminar para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes en el hospital. En la fase del acuerdo interdisciplinario, se designaron representantes de las áreas asistenciales involucradas en la atención del paciente con RCAM severas, a quienes se les envió la versión preliminar del algoritmo para que lo evaluaran antes de asistir a la reunión de consenso.

En la reunión, participaron los representantes de los siguientes servicios/ áreas asistenciales del hospital: i) dermatología, ii) enfermería, iii) clínica de heridas, iv) cuidado crítico, v) oftalmología, vi) otorrinolaringología, vii) urología, viii) farmacia y ix) laboratorio clínico y patología. Para esta reunión, se logró la presencia de representantes de las siguientes áreas asistenciales: i) dermatología, ii) enfermería, iii) clínica de heridas, iv) cuidado crítico, v) oftalmología, vi) otorrinolaringología, vii) urología, viii) farmacia, y ix) laboratorio clínico y patología. El líder clínico del ECBE estuvo a cargo de la presentación de los diagramas de flujo y la reunión fue moderada por un representante de la Dirección de Investigaciones e Innovación.

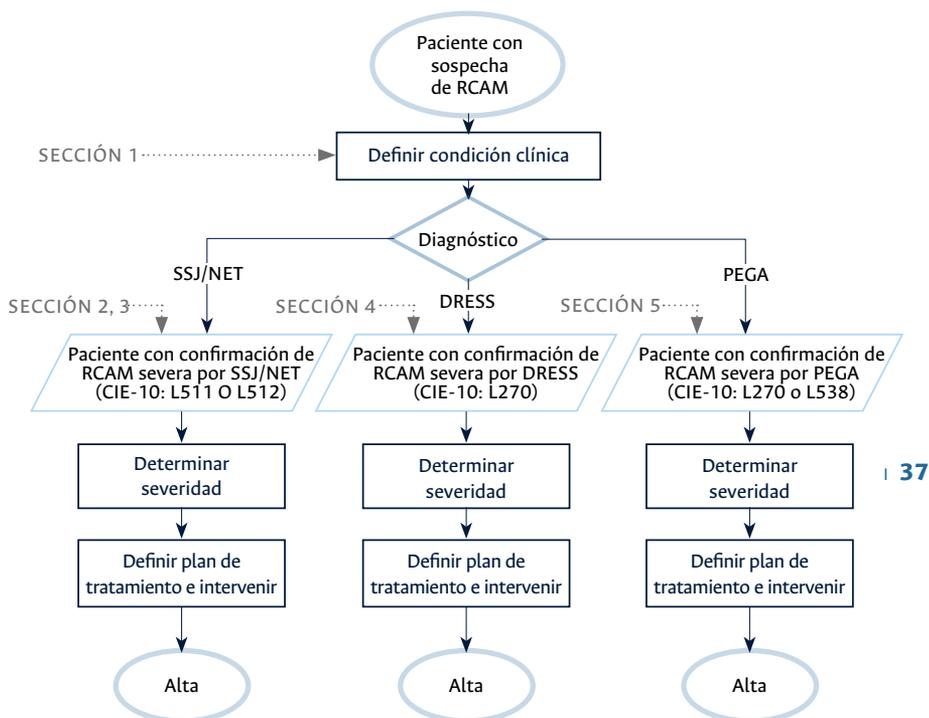
34 | Se presentaron cinco secciones del ECBE, así como una sección adicional sobre los puntos de control; posteriormente, se realizaron las votaciones correspondientes para cada una. El resultado de las seis votaciones permitió confirmar la existencia de un consenso favor de utilizar las recomendaciones relativas al diagnóstico y tratamiento del paciente con RCAM severas en el HUN y contenidas en los diagramas de flujo presentados (los resultados adicionales de este ejercicio se encuentran disponibles en el anexo 1). Luego, el equipo desarrollador unificó las sugerencias realizadas por los representantes de los servicios asistenciales en el marco del consenso interdisciplinario y, con base en estas, elaboró la versión final del ECBE. Finalmente, se realizó la revisión de estilo, edición y diagramación del documento y, de esta forma, se obtuvo la versión final del estándar.



**DIAGRAMAS
DE FLUJO Y
PUNTOS DE
CONTROL**

DIAGRAMA DE FLUJO

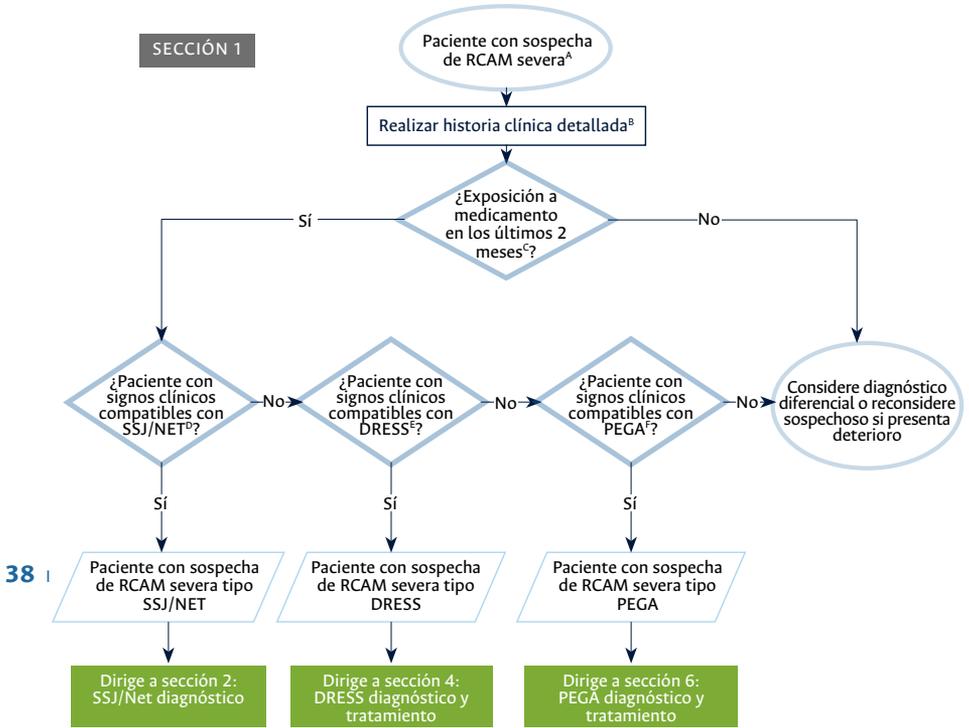
En la figura 2, se presenta el diagrama de flujo para el diagnóstico y tratamiento del paciente con reacciones cutáneas adversas severas a medicamentos en el HUN.



Abreviaturas **CIE-10:** Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, Décima Revisión.
DRESS: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
PEGA: Pustulosis exantemática generalizada aguda
RCAM: Reacciones cutáneas adversas a medicamentos
SSJ/NET: síndrome de Stevens-Johnson / Necrosis Epidérmica Tóxica

Figura 2. Diagrama de flujo para el diagnóstico y tratamiento del paciente con reacciones cutáneas adversas severas a medicamentos en el Hospital Universitario Nacional de Colombia

En la figura 3, se presenta la sección 1 del diagrama de flujo (diagnóstico clínico del paciente con RCAM severas).



- Abreviaturas **CIE-10:** Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, Décima Revisión.
DRESS: Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms
PEGA: Pustulosis exantemática generalizada aguda
RCAM: Reacciones cutáneas adversas a medicamentos
SSJ/NET: síndrome de Stevens-Johnson / Necrosis Epidérmica Tóxica

Figura 3. Sección 1 del diagrama de flujo para el diagnóstico clínico del paciente con reacciones cutáneas adversas a medicamentos severas

INFORMACIÓN ADICIONAL

A. Sospecha de RCAM severa

Una RCAM severa es cualquiera que, a cualquier dosis, requiera ingreso hospitalario o prolongue la estancia hospitalaria, genere una discapacidad o incapacidad persistente o significativa, sea una amenaza para la vida o resulte en muerte (16).

B. Historia clínica detallada

Se debe realizar una anamnesis completa con la ayuda del paciente, sus familiares y/o cuidadores y registrar todos los antecedentes médicos del paciente, así como sus antecedentes familiares; Además, se debe registrar detalladamente la información sobre los fármacos que han sido administrados al paciente, incluyendo la indicación, la dosis, la vía de administración, el o los momentos de la administración y el efecto del uso de los medicamentos. Además, es necesario realizar un examen físico detallado (nivel de evidencia (NE): IV; GRADE) (14), (NE: 4; SIGN) (10).

C. Exposición a medicamento

Para que haya sospecha de RCAM, es necesario que el paciente o sus familiares refieran exposición a algún medicamento, ya sea oral, tópico o intravenoso, en los últimos 60 días, ya que, de lo contrario, se deberá sospechar reacción cutánea adversa a otras condiciones, tales como ingesta de alimentos, infecciones por virus, bacterias, etc. (NE: IV; Shekelle) (15). El algoritmo de Naranjo, que se ha usado desde 2004 para identificar la causalidad de las RAM, puede considerarse como una herramienta de ayuda diagnóstica en estos casos (recomendación de expertos) (ver anexo 5) (17).

Los siguientes son los medicamentos más comúnmente asociados con la ocurrencia de reacciones cutáneas adversas (NE: III; Shekelle) (15):

- Alopurinol
- Carbamazepina
- Lamotrigina
- Fenitoína
- Fenobarbital
- Sertralina
- Minociclina
- Nevirapina
- Pantoprazol

- Tramadol
- AINE: oxicam, meloxicam, piroxicam, diclofenaco, indometacina y ketorolaco
- *Sulfonamidas*: trimetoprin-sulfametoxazol, sulfadiazina, sulfazalazina y sulfadoxina
- *Macrólidos*: azitromicina, claritromicina, eritromicina pristinamicina, roxitromicina y espiramicina
- *Quinolonas*: ciprofloxacino, levofloxacina, normofloxacina, ofloxacina
- *Cefalosporinas*: cefalexina, cefixima, cefotiam, Ceftriaxona y cefuroxima
- Aminopenicilinas: amoxicilina y ampicilina

D. Síntomas y signos clínicos de SSJ/NET

Se debe verificar la presencia de pródomos (fiebre, malestar general y síntomas respiratorios), sarpullido (*Rash*) doloroso y evolución, con compromiso de la mucosa, a maculas y placas rojas-purpúricas atípicas en patrón de dianas con ampollas flácidas y erosiones. El inicio de estos signos y síntomas suele ocurrir entre 4 y 28 días después de la administración del medicamento (NE: IV; GRADE) (14).

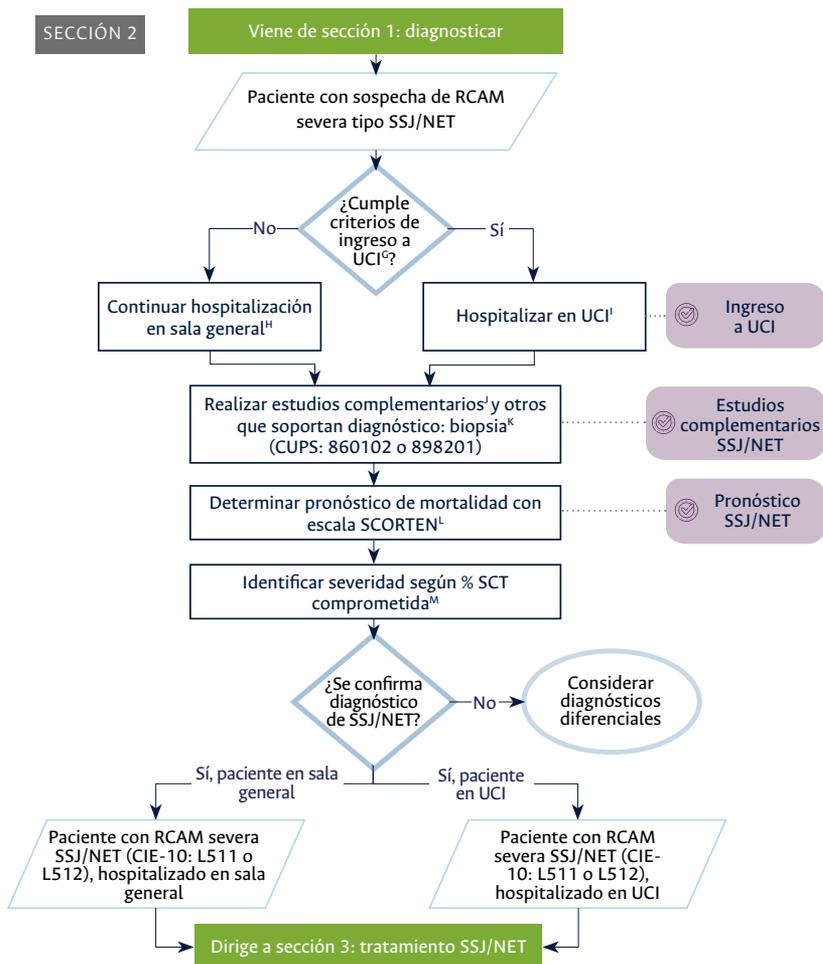
E. Signos clínicos del síndrome DRESS

Es necesario verificar la presencia de fiebre, exantemas maculopapulares morbiliformes, eritrodermia, edema facial característico de síndrome DRESS, linfadenopatías, eosinofilia e insuficiencia hepática, renal o de otro órgano. El inicio de estos signos clínicos ocurre entre 2 y 6 semanas después de la administración del medicamento (NE: IV; SIGN) (10).

F. Signos clínicos de la PEGA

Hay que verificar la presencia de fiebre, leucocitosis y eritema en los pliegues de la piel con pústulas estériles no foliculares generalizadas. Por lo general, estos signos aparecen dentro de los 5 días posteriores al inicio de la administración del medicamento (recomendación de expertos).

En la figura 4, se presenta la sección 2 del diagrama de flujo (confirmación del diagnóstico de SSJ/NET y evaluación del pronóstico).



Abreviaturas CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, Décima Revisión.

CUPS: Código único para procedimientos en salud

SCORTEN: Escala de Necrólisis Epidérmica Tóxica

SCT: superficie corporal total

SJS: síndrome de Stevens-Johnson

NET: necrosis Epidérmica Tóxica

VSG: velocidad de sedimentación globular

UCI: unidad de cuidado intensivo

Figura 4. Sección 2 del diagrama de flujo: confirmación del diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica y evaluación del pronóstico

INFORMACIÓN ADICIONAL

G. Criterios de ingreso a UCI

Además de presentar compromiso por SSJ/NET > 10 % de la SCT, se recomienda solicitar el ingreso a UCI en pacientes con alguno de los siguientes criterios:

- Infección asociada a lesiones de la piel, la cual se debe sospechar en caso de que el paciente tenga una temperatura corporal > 39 °C, costras mielocéricas, exudación y presente signos de deterioro de su estado general de salud.
- Disfunción orgánica asociada a RCAM severa.
- *Insuficiencia renal aguda*: niveles de creatinina sérica 1.5 veces más altos que el valor de base o aumento ≥ 0.3 mg/dl, o gasto urinario < 0.5 mL/kg/h por 6 o más horas.
- *Insuficiencia hepática*: niveles de transaminasas > 3 veces más altos que el valor normal o niveles de bilirrubina total más de 2 veces más altos que el límite superior normal.
- Hipotensión (< 90/60 mmHg).
- Deterioro del estado de la conciencia evaluado con la escala de coma de Glasgow (ver anexo 6) (recomendación de expertos).

42 |

H. Hospitalización en sala general

Cuando un paciente con cualquier tipo de RCAM severa sea hospitalizado en la sala general de hospitalización, es necesario garantizar que sea ubicado en una habitación unipersonal, así como la implementación adecuada de aislamiento protector (recomendación de expertos).

I. Hospitalización en UCI

Desde el modelo de atención integral en cuidado crítico del HUN, se propone que durante la estancia en UCI del paciente con RCAM severa se (recomendación de expertos):

- Inicie terapia de soporte del o los órganos afectados.
- Cuantifiquen las pérdidas cutáneas de agua (pérdidas insensibles).
- Registre el balance hídrico.
- Registre y haga seguimiento de la SCT afectada cada 24 horas.
- Realicen cambios de posición de manera segura.
- Identifique la estabilidad-progresión de las lesiones cutáneas.
- Monitoree estrictamente la temperatura corporal, y se notifique si esta es > 39 °C.

- Inicie, tan pronto como sea posible, el entrenamiento de los familiares/cuidadores del paciente en el cuidado de la piel.

J. Estudios complementarios

Se sugiere realizar los siguientes estudios complementarios: hemograma completo, prueba de proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), examen de sangre de gamma-glutamil transferasa (GGT), prueba de fosfatasa alcalina, examen de bilirrubina en sangre, prueba de tiempo de protrombina e índice internacional normalizado (INR), prueba de creatinina en sangre, examen de nitrógeno ureico en la sangre (BUN), prueba de albumina en sangre, prueba de creatinina en orina, uroanálisis, ionograma, gasometría arterial y radiografía de tórax (NE: IV; GRADE) (14).

K. Biopsia de piel para confirmar el diagnóstico de SSJ/NET

Este procedimiento consiste, primero, en extraer una muestra de la piel afectada por las lesiones para realizar un análisis histopatológico de rutina y, después, en extraer una segunda muestra de la piel perilesional y ponerla en solución salina para realizar un análisis histopatológico con la técnica de inmunofluorescencia directa (segunda biopsia de piel) con el fin de descartar enfermedades inmunobullosas (NE: IV; GRADE) (9, 14). Al momento de solicitar la biopsia, se debe utilizar el código único de procedimientos en salud (CUPS: 860102) y especificar que se trata de un estudio prioritario para, de esta forma, contar con el resultado entre 48 y 72 horas (recomendación de expertos).

| 43

L. Evaluación del pronóstico de mortalidad con la Escala de Necrólisis Epidérmica Tóxica (escala SCORTEN)

La escala SCORTEN es un validado de puntuación de pronóstico para SJS/NET que utiliza siete parámetros clínicos para predecir la probabilidad de mortalidad hospitalaria. Esta escala debe calcularse en todos los pacientes con SJS/NET dentro de las primeras 24 horas posteriores al ingreso y se debe calcular de nuevo a las 72 horas del ingreso (NE: IV; SIGN) (ver anexo 7) (10).

M. Porcentaje de SCT desprendida o erosionada

Se debe determinar el porcentaje de superficie corporal desprendida, ya que esto permite determinar el espectro de reacción cutánea severa en la que se encuentra el paciente (recomendación de expertos) (9):

- < 10 % de SCT comprometida corresponde a SSJ.
- 10 a 30 % de SCT comprometida corresponde a superposición de SSJ y NET.
- > 30 % de SCT comprometida corresponde a NET.

En la figura 5, se presenta la sección 3 del diagrama de flujo (tratamiento y alta del paciente con SSJ/NET).

SECCIÓN 3

Viene de sección 2:
SSJ/NET diagnóstico

Paciente con RCAM severa tipo
SSJ/NET (CIE-10 L511 o L512),
hospitalizado en sala general

Instaurar tratamiento inicial¹:
• Suspender fármaco culpable
• Iniciar líquidos intravenosos
• Definir soporte nutricional
• Iniciar trombotopofilaxis
• Tratar dolor

Instaurar tratamiento
específico²:
• Cuidado de la piel
• Seguimiento paraclínico

Evaluar condición de
sujeto a diario

¿Existe
compromiso de órgano
blanco o progresión de
compromiso cutáneo?

No

¿Cumple
criterios de
alta³?

No

Paciente con RCAM severa tipo
SSJ/NET (CIE-10 L511 o L512),
hospitalizado en UCI

Iniciar tratamiento integral en
UCI⁴:
• Vigilancia hemodinámica
• Soporte de órganos requerido
• Gráfico corporal
• Cambios de posición
• Entrenamiento a familiares

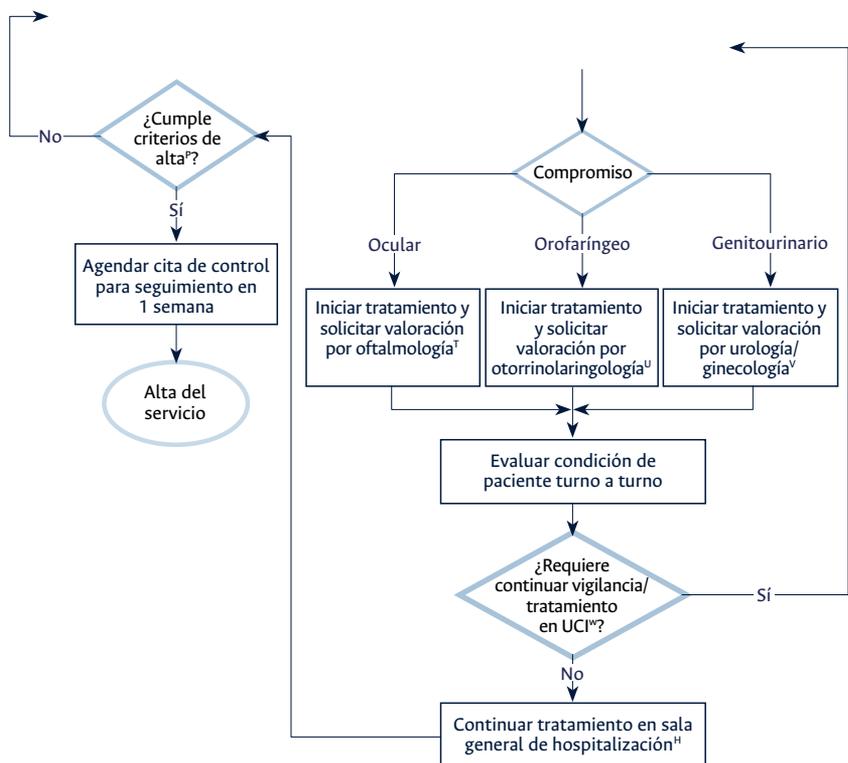
Instaurar/continuar
tratamiento inicial¹ y
específico²
• Suspender fármaco culpable
• Iniciar líquidos intravenosos
• Definir soporte nutricional
• Iniciar trombotopofilaxis
• Tratar dolor
• Terapia activa
• Cuidado de la piel
• Seguimiento paraclínico

Instaurar tratamiento
integral de compromiso
de órgano blanco⁶

Iniciar tratamiento de
mucosas⁵

Compromiso

Si



- Abreviaturas
- CID: Coagulación intravascular diseminada
 - CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, Décima Revisión.
 - NET: síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica
 - SJS: síndrome de Stevens-Johnson
 - UCI: unidad de cuidado intensivo

Figura 5. Sección 3 del diagrama de flujo: tratamiento y alta del paciente con síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica

INFORMACIÓN ADICIONAL

N. Hospitalización en sala general

Cuando un paciente con cualquier tipo de RCAM severa sea hospitalizado en sala general de hospitalización, es necesario garantizar que sea ubicado en una habitación unipersonal y la implementación adecuada de aislamiento protector (recomendación de expertos). Igualmente, luego de obtenerse consentimiento informado por parte del paciente, se deberá llevar registro fotográfico de las lesiones cutáneas, actividad que estará a cargo del personal del Servicio de Dermatología. La evolución del compromiso de la SCT deberá describirse detalladamente en la historia clínica (recomendación de expertos).

O. Tratamiento inicial

Se propone el siguiente plan de cuidado para el abordaje inicial de estos pacientes (NE: IV; GRADE) (14):

- Suspender el fármaco potencialmente culpable.
- Establecer un acceso venoso periférico en piel no lesionada.
- Iniciar la administración de líquidos intravenosos.
- Cuantificar líquidos administrados y eliminados.
- Mantener una hidratación y nutrición adecuada por vía oral y, si esto no es posible, colocar una sonda nasogástrica e iniciar soporte nutricional.
- Insertar una sonda vesical cuando la afectación urogenital cause globo vesical, insuficiencia renal aguda o criterios de choque, incluyendo insuficiencia renal aguda KDIGO II o III.
- Evaluar el dolor en todo paciente consciente al menos una vez al día.
- *Iniciar tratamiento del dolor:* es necesario que en todo paciente con RCAM se logre una adecuada analgesia que garantice su comodidad en reposo. Se puede considerar agregar opiáceos, según sea necesario.
- Garantizar que todo paciente con RCAM reciba tromboprofilaxis.
- Usar un inhibidor de la bomba de protones en pacientes en los que no se pueda realizar nutrición enteral, con el fin de reducir el riesgo de ulceración gastrointestinal relacionada con estrés.

P. Tratamiento específico del paciente con SSJ/NET

Una vez diagnosticado el SSJ/NET, el tratamiento específico de estos pacientes contempla tres grandes componentes (NE: IV; GRADE) (14):

- *Terapia farmacológica activa:* actualmente, no existe un régimen terapéutico farmacológico activo con un beneficio inequívoco para pacientes con

SSJ/NET, pues no hay evidencia concluyente sobre un mayor beneficio de cualquier intervención farmacológica en comparación con el manejo conservador. Hay estudios que han evaluado principalmente la eficacia y seguridad del uso de corticoides sistémicos, ciclosporina e inmunoglobulina intravenosa principalmente. Al respecto, en varios estudios retrospectivos y de cohorte (con una duración variable entre 7 y 14 días), se ha reportado una reducción en las tasas de mortalidad en pacientes con SSJ/NET en los que se inició terapia con ciclosporina a dosis de 3-5 mg/kg/día. Sin embargo, en la actualidad, no hay ensayos clínicos controlados aleatorizados sobre la eficacia y seguridad de intervenciones farmacológicas en estos pacientes (recomendación de expertos) (18).

- *Seguimiento con exámenes de laboratorio:* realizar seguimiento estrecho de parámetros clínicos y analíticos (control clínico cada 24 h y control analítico entre 48 y 72 h después del ingreso), para reevaluar la gravedad y progresión de los signos clínicos (NE: 2+; SIGN) (10).
- *Cuidado de la piel:* este componente involucra acciones realizadas por el personal del Servicio de Clínica de Heridas con el código 786, tales como:
 - Limpiar regularmente las heridas y la piel intacta irrigándolas suavemente con agua estéril tibia o con solución salina.
 - Aplicar un emoliente graso, por ejemplo, 50 % de parafina blanda blanca con 50 % de parafina líquida, sobre toda la epidermis, incluyendo áreas desnudas.
 - Aplicar un antimicrobiano tópico solo en áreas de la piel con erosiones con colonización bacteriana (la elección de las áreas debe guiarse por las características microbiológicas del lugar de atención). Se recomienda usar productos/apósitos que contengan plata (recomendación de expertos).
 - La epidermis lesionada desprendida puede dejarse in situ para que actúe como un apósito biológico.
 - Las ampollas deben descomprimirse por perforación y expresión o aspiración de líquido tisular.
 - Aplicar apósitos no adherentes a base de parafina a la dermis denudada.
 - Considerar solicitar apoyo por parte del personal del Servicio de Cirugía Plástica.

Q. Criterios de alta hospitalaria por el Servicio de Dermatología

Un paciente con SSJ/NET podrá ser dado de alta por el Servicio de Dermatología, si cumple los siguientes criterios (recomendación de expertos):

- *Cutáneos:* cese de síndrome de fragilidad cutánea (no hay aparición de ampollas, ni erosiones nuevas) e inicio de epitelización.
- *Funcionales:* capacidad orgánica de alimentarse (función esofágica adecuada).
- *Orgánicos:* control de la disfunción de órgano blanco.

R. Tratamiento integral en la UCI

Desde el modelo de atención integral en salud de la UCI del HUN, se propone el siguiente plan de cuidado durante la estancia en UCI del paciente con SSJ/NET (recomendación de expertos):

- Iniciar terapia de soporte del o los órganos afectados.
- Cuantificar pérdidas cutáneas de agua (pérdidas insensibles).
- Registrar el balance hídrico.
- Registrar y hacer seguimiento de la SCT afectada cada 24 horas.
- Realizar cambios de posición de manera segura.
- Identificar la estabilidad-progresión de las lesiones cutáneas.
- Monitorizar estrictamente la temperatura corporal y notificar si esta es $> 39^{\circ}\text{C}$.
- Iniciar entrenamiento a familiares/cuidadores del paciente en el cuidado de la piel.
- Iniciar rehabilitación integral tan pronto sea posible.

S. Abordaje de compromiso de órganos blanco

Se deben identificar alteraciones respiratorias, endocrinas, renales, digestivas y aquellas relacionadas con choque séptico o coagulación intravascular diseminada (NE: 2; SIGN) (10). Además, se sugiere solicitar valoración por la especialidad pertinente según el órgano blanco afectado para guiar el tratamiento (recomendación de expertos).

48 |

T. Tratamiento de mucosas

En el tratamiento de las mucosas, se deben incluir la región ocular, la cavidad oral y el sistema genitourinario (NE: IV; GRADE) (14). La zona afectada se debe revisar diariamente y se debe solicitar valoración por especialista, según la región o regiones afectadas (NE: IV; GRADE) (14).

U. Compromiso ocular

En pacientes con SSJ/NET y evidencia de compromiso ocular, se recomienda iniciar el siguiente tratamiento (recomendación de expertos) (19-24):

- Aplicar lubricante ocular sin preservante, por ejemplo, hialuronato de sodio 0.4 % solución oftálmica (1 gota cada 2 h en ambos ojos).
- Aplicar antibiótico tópico profiláctico, por ejemplo, moxifloxacino 0.5 % solución oftálmica (1 gota cada 8 h en ambos ojos).
- Aplicar prednisolona 1 % solución oftálmica (1 gota cada 8 h en ambos ojos).
- Realizar la aplicación de los colirios oftalmológicos en intervalos no menores de 15 minutos entre un colirio y otro, en caso de que su horario de administración coincida.

- Solicitar interconsulta con el Servicio de Oftalmología para que el paciente sea valorado (idealmente, dentro de las primeras 24 h después de realizar el diagnóstico). Se debe solicitar la interconsulta con el código 480, CUPS: 890202.
- Una vez el paciente es valorado por el Servicio de Oftalmología, se deberá instaurar el siguiente plan de tratamiento (recomendación de expertos) (19-24):
 - Realizar lavado de la superficie ocular con solución salina estéril.
 - Evaluar agudeza visual con cartilla de visión cercana cuando el estado de conciencia del paciente lo permita.
 - Realizar tinción con fluoresceína y clasificar el compromiso ocular según la clasificación de Gregory (23), para determinar el tratamiento a seguir. Se recomienda considerar el uso de membrana amniótica en casos severos y muy severos de compromiso ocular; no obstante, es importante tener en cuenta que el uso de la membrana amniótica solo será beneficioso para el paciente si se utiliza en los primeros 10 días desde el inicio de los signos y síntomas.
 - Considerar alternativas a la membrana amniótica, incluyendo tegaderm y uso de lente de contacto escleral terapéutico, así como medidas preventivas como simbléfaron y/o anquibléfaron.
 - Evaluar la presencia de lagoftalmos y definir manejo con cámara húmeda o tegaderm teniendo en cuenta el compromiso de la piel periocular.
 - Considerar el uso de corticoide tópico (combinación con antibiótico) en casos con compromiso de borde palpebral cada 6 a 12 horas según el compromiso.
 - *Evaluar la indicación inicial de colirios oftalmológicos:* descartar toxicidad local o contraindicaciones oculares para discontinuar o modificar el manejo inicial instaurado.
 - Realizar control oftalmológico cada 24 a 48 horas de acuerdo con el juicio clínico.
 - Indicar plan de seguimiento ambulatorio al momento del alta hospitalaria, evaluando secuelas subagudas y crónicas. En casos de complicaciones palpebrales, solicitar interconsulta con el Servicio de Oftalmología con el código 480, CUPS: 890202, para considerar la aplicación de injertos de mucosa oral, entre otros.

Los siguientes signos se deben considerar como signos de alarma (recomendación de expertos) (19-24):

- *Lagoftalmos:* desde cierre palpebral incompleto con muestra escleral hasta casos severos con muestra corneal.
- *Opacidad focal en la córnea:* la cual puede deberse a infiltrado inflamatorio o infeccioso con riesgo de perforación.

- *Signos de perforación de la córnea:* cámara anterior panda a la transluminación o más plana respecto al ojo contralateral, dolor ocular severo, pérdida rápida y severa de visión e hipotonía ocular. En estos casos, se debe suspender toda medicación ocular tópica y solicitar valoración por el Servicio de Oftalmología a la mayor brevedad posible.
- Secreción mucosa o purulenta ocular.
- Presencia de membranas blanquecinas en conjuntiva tarsal.

V. Compromiso orofaríngeo

En caso de compromiso orofaríngeo, se debe evaluar al paciente y proceder de la siguiente manera (NE: 4; SIGN) (9):

- Examinar la boca como parte de la evaluación inicial del paciente con SJS/NET. Además, es necesario realizar esta revisión diariamente durante la fase aguda de la enfermedad.
- Aplicar pomada blanca de parafina suave (vaselina) en los labios inmediatamente después de la revisión de la boca y, posteriormente, cada 2 horas durante la fase aguda de la enfermedad.
- Proteger superficies mucosas dañadas con un enjuague bucal protector de la mucosa (enjuagues sin clorhexidina como caléndula o corticoide tres veces al día) (recomendación de expertos).
- Limpiar la boca diariamente con agua tibia, pasando una esponja suavemente sobre los surcos labiales y bucales, para reducir el riesgo de cicatrices fibróticas.
- Solicitar interconsulta con el Servicio de Otorrinolaringología (código 521, CUPS: 890202) y el Servicio de Fonoaudiología (código 100, CUPS: 890410).

50 |

W. Compromiso genitourinario

En caso de compromiso genitourinario, se debe evaluar al paciente y proceder de la siguiente manera (NE: 4; SIGN) (9):

- Examinar el tracto urinario y el tracto genital, como parte de la evaluación inicial de todo paciente con SJS/NET.
- En las mujeres, se recomienda que la evaluación del tracto urinario y del tracto genital sea realizada de manera temprana por un especialista en ginecología (código 341, CUPS: 890202), con el fin de determinar si se requiere o no el uso de dilatadores o tapones vaginales recubiertos para prevenir la sinequia vulvar.
- En mujeres, realizar el examen pélvico con espéculos de plástico para que todas las paredes vaginales puedan ser evaluadas por completo.
- En hombres no circuncidados, es necesario comprobar la retractilidad prepucial.
- Aplicar un ungüento de parafina blanda blanca (vaselina) en la piel y mucosas

del sistema genital y del tracto urinario de forma inmediata, luego de evidenciarse el compromiso urogenital, y continuar la aplicación cada 4 horas durante la fase aguda de la enfermedad.

- Considerar la aplicación de corticosteroides tópicos potentes (ungüento) una vez al día en las superficies urogenitales implicadas, pero no erosionadas.
- Considerar la realización de cateterismo vesical en todos los pacientes con SSJ/NET con compromiso genitourinario para evitar la formación de estenosis uretrales.

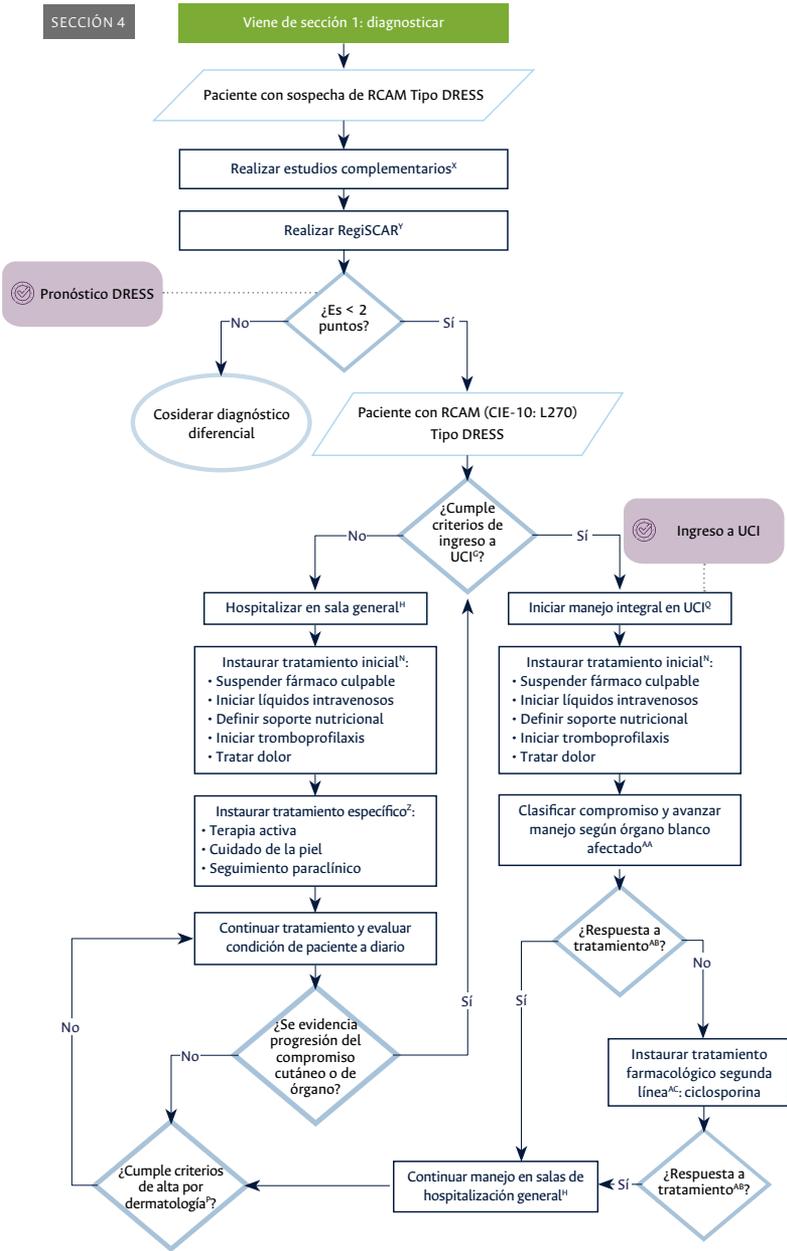
X. Continuidad de estancia en UCI

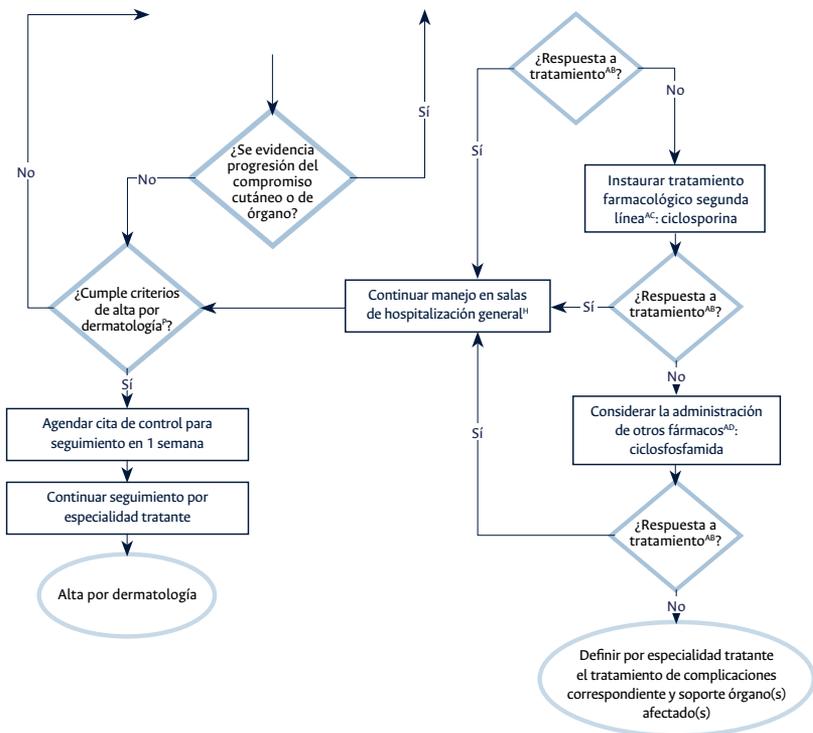
Una vez superada la fase crítica de la enfermedad, se recomienda evaluar la necesidad de continuar el tratamiento, seguimiento y/o vigilancia del paciente en la UCI. Realizar esta evaluación teniendo en cuenta los siguientes criterios (recomendación de expertos):

- Estabilidad hemodinámica
- Ausencia de fiebre en las últimas 48 horas
- Ausencia de requerimiento de soportes hemodinámico o ventilatorio invasivo
- Adecuada tolerancia a la administración oral de líquidos y alimentos
- Evidencia de que el compromiso de la piel no ha aumentado o de regresión de las lesiones cutáneas

Si el paciente cumple con estos criterios, su tratamiento puede continuar en sala general de hospitalización; de lo contrario, el tratamiento y vigilancia deberán continuar en la UCI (recomendación de expertos).

En la figura 6, se presenta la sección 4 del diagrama de flujo (confirmación del diagnóstico de síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos, definición del tratamiento y alta de estos pacientes).





- Abreviaturas **CIE-10:** Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, Décima Revisión.
DRESS: (síndrome) de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos
RCAM: Reacciones cutáneas adversas a medicamentos
UCI: unidad de cuidado intensivo

Figura 6. Sección 4 del diagrama de flujo: confirmación del diagnóstico de síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos, definición del tratamiento y alta de estos pacientes

INFORMACIÓN ADICIONAL

Y. Criterios de ingreso a UCI

Se recomienda solicitar el ingreso a UCI de pacientes con RCAM tipo síndrome DRESS, si presentan alguna de las siguientes condiciones:

- Eritrodermia, compromiso de la SCT > 80 %.
- Disfunción orgánica asociada a RCAM severa.
- *Insuficiencia renal aguda*: niveles de creatinina sérica 1.5 veces más altos que el valor de base o aumento ≥ 0.3 mg/dl, o gasto urinario < 0.5 mL/kg/h por 6 o más horas.
- *Insuficiencia hepática*: niveles de transaminasas > 3 veces más altos que el valor normal o niveles de bilirrubina total más de 2 veces más altos que el límite superior normal.
- Hipotensión arterial (< 90/60 mmHg).
- Deterioro del estado de la conciencia evaluado con la escala Glasgow (ver anexo 6) (recomendación de expertos).

Z. Hospitalización en sala general

54 |

Cuando un paciente con cualquier tipo de RCAM severa sea hospitalizado en la sala general de hospitalización, es necesario garantizar que sea ubicado en una habitación unipersonal y la implementación adecuada de aislamiento protector (recomendación de expertos). Se recomienda que, a excepción de casos leves de RCAM, todos los pacientes con RCAM sean hospitalizados y se realice seguimiento estrecho de parámetros clínicos y analíticos cada 48 horas (NE: 4; SIGN) (5), (NE: IV; GRADE) (9).

AA. Tratamiento inicial

Se propone el siguiente plan de cuidado en el manejo inicial de estos pacientes (NE: IV; GRADE) (14):

- Suspender el fármaco potencialmente culpable.
- Establecer un acceso venoso periférico en piel no lesionada.
- Iniciar la administración de líquidos intravenosos.
- Mantener una hidratación y nutrición adecuada por vía oral y, si esto no es posible, colocar una sonda nasogástrica e iniciar soporte nutricional.
- Insertar una sonda vesical cuando la afectación urogenital cause globo vesical, insuficiencia renal aguda o criterios de choque, incluyendo insuficiencia renal aguda KDIGO II o III.

- Evaluar el dolor en todo paciente consciente al menos una vez al día.
- *Iniciar tratamiento del dolor*: es necesario que en todo paciente con RCAM se logre una adecuada analgesia que garantice su comodidad en reposo; se puede considerar agregar opiáceos, según sea necesario.
- Garantizar que todo paciente con RCAM reciba trombotoprofilaxis.
- Usar un inhibidor de la bomba de protones en pacientes en los que no se pueda instaurar nutrición enteral, con el fin de reducir el riesgo de ulceración gastrointestinal relacionada con estrés.

AB. Criterios de alta hospitalaria por el Servicio de Dermatología

Un paciente con RCAM tipo DRESS podrá ser dado de alta por el Servicio de Dermatología, si cumple los siguientes criterios (recomendación de expertos):

- *Cutáneos*: desaparición o mejoría de las manifestaciones clínicas y reducción del grado de compromiso cutáneo, a saber, disminución de prurito y ardor.
- *Funcionales*: capacidad orgánica de alimentarse (función esofágica).
- *Orgánicos*: control de la disfunción de órgano blanco.

AC. Tratamiento integral en la UCI

Desde el modelo de atención integral en salud de la UCI del HUN, se propone el siguiente plan de cuidado durante la estancia en UCI del paciente con RCAM tipo DRESS (recomendación de expertos):

- Iniciar terapia de soporte del o los órganos afectados.
- Cuantificar pérdidas cutáneas de agua (pérdidas insensibles).
- Registrar el balance hídrico.
- Registrar y hacer seguimiento de la SCT afectada cada 24 horas.
- Realizar cambios de posición de manera segura.
- Identificar la estabilidad-progresión de las lesiones cutáneas.
- Monitorizar estrictamente la temperatura corporal y notificar si esta es > 39 °C.
- Iniciar entrenamiento a familiares/cuidadores del paciente en el cuidado de la piel.
- Iniciar rehabilitación integral tan pronto sea posible.

AD. Estudios complementarios

Realizar los siguientes estudios complementarios: hemograma completo, prueba PCR, VSG, examen de GGT, prueba de fosfatasa alcalina, examen de bilirrubina a en sangre, tiempos de protombina e INR, prueba de creatinina, examen de nitrógeno ureico en la sangre (BUN), prueba de albumina en

sangre, prueba de creatinina en orina, uroanálisis, ionograma y electrocardiograma (NE: 2; SIGN) (10).

AE. RegiSCAR

Escala validada para realizar el diagnóstico del síndrome DRESS, en la que se establece un puntaje de 0 a 9 puntos y, con base en la puntuación obtenida, los casos se clasifican como descartado (< 2), posible (2-3), probable (3-4) y definitivo (> 5) (NE: IV; SIGN) (10) (ver anexo 8).

AF. Tratamiento específico del paciente con síndrome DRESS

Una vez diagnosticado el síndrome DRESS, el tratamiento específico de estos pacientes está compuesto por tres componentes (NE: 2+; SIGN) (10):

- *Iniciar terapia farmacológica activa:* administrar prednisolona oral 0.8-1.0 mg/kg/día.
- *Garantizar un adecuado cuidado de la piel:* aplicar corticoide tópico de alta potencia 2-3 veces/día por 1 semana + emoliente.
- Realizar seguimiento estrecho de parámetros clínicos y analíticos (control clínico cada 24 h y analítico entre 48 y 72 h después del ingreso), para reevaluar la gravedad de los signos clínicos.

56 |

Si el paciente cumple con estos criterios, su manejo puede continuar en la sala general de hospitalización; de lo contrario, el tratamiento y vigilancia deberán continuar en la UCI (recomendación de expertos).

AG. Tratamiento específico de órgano blanco

Administrar prednisona oral (o equivalente a prednisona) 0.5-2 mg/kg/día hasta que se logre mejoría clínica y normalización de los parámetros de laboratorio; luego, disminuir 10 mg/semana durante las siguientes 6 a 12 semanas (NE: 2+; SIGN) (5). El tratamiento de estos pacientes deberá continuarse según el compromiso específico de la RCAM tipo DRESS.

Se han descrito tres tipos principales de compromiso en pacientes principales con síndrome DRESS. Para cada tipo de compromiso, se sugieren los siguientes tratamientos (NE: 2+; SIGN) (5):

- *Compromiso hepático:* paciente con estadio 2 o 3, o 1, de insuficiencia hepática inducida por medicamentos que no muestra mejoría o en el que se evidencia empeoramiento tras 1 semana de haberse suspendido la administración del fármaco culpable, bajo estrecha vigilancia del gastroenterólogo (código 310). Se debe iniciar la administración intravenosa de metilprednisolona 60-120 mg/día o prednisolona 40-60 mg/día por 3 a 5 días y luego

20 mg/día, para, posteriormente, disminuir 5-10 mg por semana (recomendación de expertos).

- **Compromiso renal:** en pacientes con insuficiencia renal estadio AKI ≥ 2 administrar prednisona oral 0.8-1 mg/kg/día durante 2-3 semanas; luego, reducir la dosis tan pronto como la función renal mejore durante 4 a 6 semanas (< 8 semanas) y solicitar valoración por el Servicio de Nefrología (código 410, CUPS: 890202).
- **Compromiso pulmonar:** iniciar la administración de prednisona oral (o equivalente a prednisona) 0.5-2 mg/kg/día hasta que se obtenga mejoría clínica y normalización de los parámetros de laboratorio; luego, disminuir la dosis 10 mg/semana durante las siguientes 6 a 12 semanas (NE: 3; SIGN) (10). Si ocurre una recaída al reducir la dosis del corticosteroide, volver a la dosis anterior y reducirla de forma más lenta; si esto no funciona, utilizar ciclosporina o IGIV (NE: 3; SIGN) (10).

AH. Continuidad de estancia en UCI

Una vez superada la fase crítica de la enfermedad, se debe evaluar la respuesta al tratamiento y la necesidad de continuar el seguimiento y/o vigilancia del paciente en la UCI. Se deberá realizar un seguimiento estrecho de los parámetros clínicos y analíticos (control clínico cada 24 h y control analítico entre 48 y 72 h después del ingreso), para reevaluar la gravedad y/o progresión de los signos clínicos (NE: 2+; SIGN) (10). Se considera que un paciente presenta una adecuada respuesta al tratamiento y que no requiere atención en la UCI, si se determina que cumple los siguientes criterios (recomendación de expertos):

- Estabilidad hemodinámica
- Ausencia de fiebre dentro en las últimas 48 horas
- Ausencia de requerimiento de soportes hemodinámico o ventilatorio invasivo
- Adecuada tolerancia a la administración oral de líquidos y alimentos
- Ausencia de insuficiencia hepática o renal severa

AI. Tratamiento farmacológico de segunda línea

Es importante que, luego de haber llegado a un consenso con los demás especialistas involucrados en el manejo del paciente con RCAM tipo DRESS, se considere la administración de los siguientes fármacos (NE: 3; SIGN) (10):

- Metilprednisolona intravenosa en pulsos de 500 mg/día por 2-3 días hasta una dosis máxima de 1 gramo/día. Existen reportes de caso que describen una respuesta al tratamiento con metilprednisolona en pacientes refractarios a la terapia con esteroides a dosis convencionales de 0.5-2 mg/kg/día (25); sin embargo, aún hay controversia sobre el uso de este fármaco en estos pacientes. Al respecto, Hashizume *et al.* (26), en un estudio realizado en Japón,

concluyeron que su administración puede conducir a reactivación de citomegalovirus, por lo que sugieren usarlo con precaución (26).

- Ciclosporina 4-5 mg/kg/día durante 5-7 días; luego, cuando se evidencie mejora clínica, disminuir 50 mg cada semana durante aproximadamente 6 semanas.
- Inmunoglobulina intravenosa 2 g/kg, en combinación con corticosteroides sistémicos durante 5 días.

Igualmente, se sugiere considerar la realización de plasmaféresis, en particular en pacientes con RCAM tipo DRESS, en los que hay afectación de múltiples órganos.

AJ. Otros fármacos

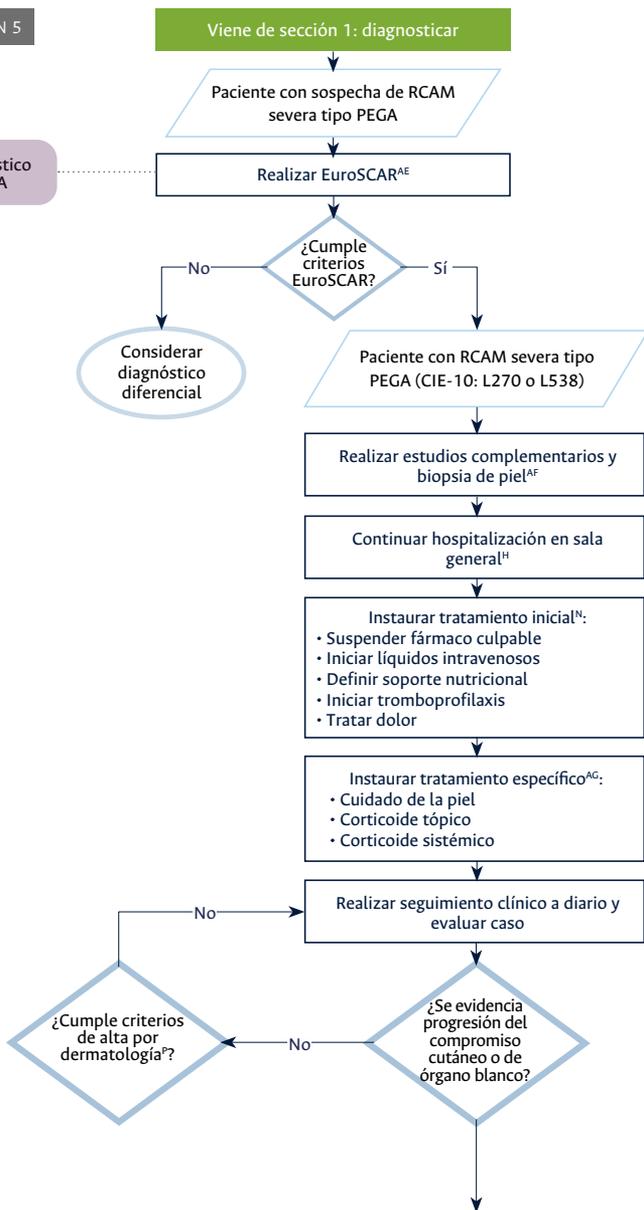
La evidencia sugiere la inclusión de los siguientes fármacos en el tratamiento médico de estos pacientes (NE: 3; SIGN) (10):

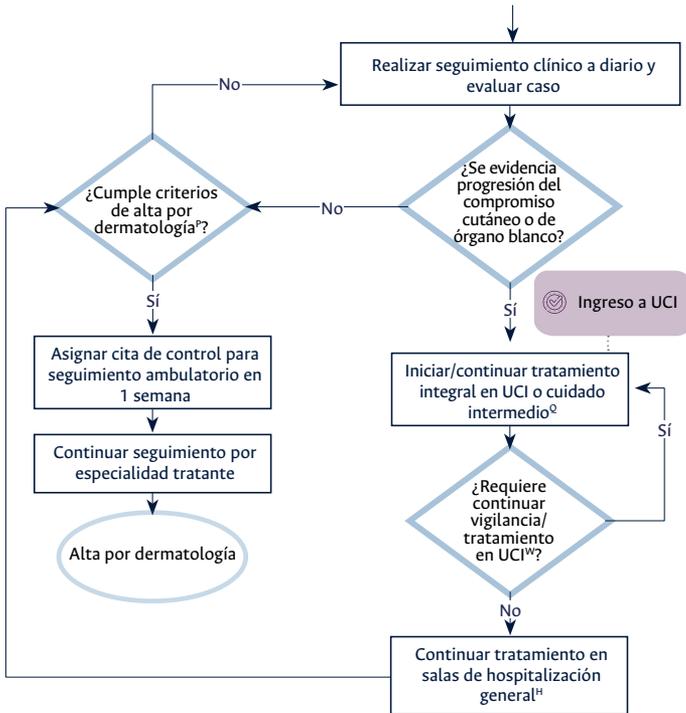
- *Ciclofosfamida*: si se confirma la reactivación de un virus de importancia, así como la presencia de signos potencialmente mortales, o se sospecha que la reactivación vírica contribuye a complicaciones graves (p. ej., encefalitis, hemofagocitosis o colitis ulcerosa erosiva grave), se debe añadir un antiviral al tratamiento instaurado durante al menos una semana y realizar la carga viral semanalmente; además, la administración del antiviral se debe suspender, cuando se obtengan dos pruebas negativas (NE: 4; SIGN) (10).
- *Ganciclovir intravenoso*: 5 mg/kg, dosis única.
- *Valganciclovir vía oral*: 900 mg/12 horas durante 21 días.

En la figura 7, se presenta la sección 5 del diagrama de flujo (confirmación del diagnóstico de PEGA, evaluación del pronóstico y tratamiento de estos pacientes).

SECCIÓN 5

Diagnóstico PEGA





Abreviaturas CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, Décima Revisión.

PEGA: Pustulosis exantemática generalizada aguda

RCAM: Reacciones cutáneas adversas a medicamentos

UCI: unidad de cuidado intensivo

Figura 7. Sección 5 del diagrama de flujo: confirmación del diagnóstico de pustulosis exantemática generalizada aguda, evaluación del pronóstico y tratamiento de estos pacientes

INFORMACIÓN ADICIONAL

AK. Hospitalización en sala general

Cuando un paciente con cualquier tipo de RCAM severa sea hospitalizado en la sala general de hospitalización, es necesario garantizar que sea ubicado en una habitación unipersonal y la implementación adecuada de aislamiento protector (recomendación de expertos). Se recomienda que, a excepción de casos leves de RCAM, todos los pacientes con RCAM sean hospitalizados y se realice seguimiento estrecho de parámetros clínicos y analíticos cada 48 horas (NE: 4; SIGN) (10), (NE: IV; GRADE) (9).

AL. Tratamiento inicial

Se propone el siguiente plan de cuidado en el manejo inicial de estos pacientes (NE: IV; GRADE) (14):

- Suspender el fármaco potencialmente culpable.
- Establecer un acceso venoso periférico en piel no lesionada.
- Iniciar la administración de líquidos intravenosos.
- Cuantificar líquidos administrados/ eliminados.
- Mantener una hidratación y nutrición adecuada por vía oral y, si esto no es posible, colocar una sonda nasogástrica e iniciar soporte nutricional.
- Insertar una sonda vesical cuando la afectación urogenital cause globo vesical, insuficiencia renal aguda o criterios de choque, incluyendo insuficiencia renal aguda KDIGO II o III.
- Evaluar el dolor en todo paciente consciente, al menos una vez al día.
- *Iniciar tratamiento del dolor:* es necesario que en todo paciente con RCAM de tipo PEGA se logre una adecuada analgesia que garantice su comodidad en reposo; se puede considerar agregar opiáceos, según sea necesario.
- Garantizar que todo paciente reciba tromboprofilaxis.
- Usar un inhibidor de la bomba de protones en pacientes en los que no se pueda realizar nutrición enteral, con el fin de reducir el riesgo de ulceración gastrointestinal relacionada con estrés.

AM. Criterios de alta hospitalaria por el Servicio de Dermatología

Un paciente con RCAM de tipo PEGA podrá ser dado de alta por el Servicio de Dermatología, si cumple los siguientes criterios (recomendación de expertos):

- *Cutáneos:* desaparición o mejoría de las manifestaciones clínicas y reducción del grado de compromiso cutáneo, a saber, disminución de al menos 50 % de las lesiones cutáneas.

- **Funcionales:** capacidad orgánica de alimentarse.
- **Orgánicos:** control adecuado de fiebre por más de 48 horas.

AN. Tratamiento integral en la UCI

Desde el modelo de atención integral en salud de la UCI del HUN, se propone el siguiente plan de cuidado durante la estancia en UCI del paciente con RCAM tipo PEGA (recomendación de expertos):

- Iniciar terapia de soporte del o los órganos afectados.
- Registrar el balance hídrico.
- Realizar cambios de posición de manera segura y en el horario establecido.
- Monitorizar estrictamente la temperatura corporal y notificar si esta es $> 39^{\circ}\text{C}$.
- Iniciar entrenamiento a familiares/cuidadores del paciente en el cuidado de la piel.

AO. Continuidad de estancia UCI

Una vez superada la fase crítica de la enfermedad, se debe evaluar la necesidad de continuidad del tratamiento, seguimiento y/o vigilancia del paciente en la UCI. Esta evaluación se realiza teniendo en cuenta los siguientes criterios (recomendación de expertos):

- Estabilidad hemodinámica
- Ausencia de fiebre dentro en las últimas 48 horas
- Ausencia de requerimiento de soportes hemodinámico o ventilatorio invasivo
- Adecuada tolerancia a la administración oral de líquidos y alimentos
- Ausencia de insuficiencia hepática o renal severa

Si el paciente cumple con estos criterios, su manejo puede continuar en la sala general de hospitalización; de lo contrario, el tratamiento y vigilancia deberán continuar en la UCI (recomendación de expertos).

AP. Escala EuroSCAR

Punto de evidencia: EuroSCAR es una escala basada en la morfología, evolución clínica e histología que ha sido validada para clasificar a los pacientes con sospecha de PEGA en las siguientes categorías: definitiva, probable, posible o negativa (ver anexo 9) (recomendación de expertos) (11).

AQ. Estudios complementarios

Se recomienda realizar los siguientes estudios complementarios: hemograma completo, examen de sangre de alanina transaminasa, prueba de sangre de aspartato aminotransferasa, pruebas de la función renal, ionograma o panel

de electrolitos (incluyendo prueba de calcio en la sangre) y prueba de proteína C reactiva (recomendación de expertos). Además, se recomienda realizar dos biopsias de piel: en la primera, extraer una muestra de la piel afectada por las lesiones para realizar un análisis histopatológico de rutina, mientras que, en la segunda biopsia, se extrae una muestra de la piel perilesional y se sumerge en solución salina para realizar un análisis hispatológico con la técnica de inmunofluorescencia directa para descartar enfermedades inmunobullosas (NE: IV; GRADE) (9, 14). Al momento de solicitar la biopsia, utilizar el CUPS: 860102 y especificar que se trata de un estudio prioritario, para, de esta forma, contar con el resultado entre 48 y 72 horas (recomendación de expertos).

AR. Tratamiento específico del paciente con PEGA

Se sugiere instaurar el siguiente el tratamiento específico en pacientes con PEGA (recomendación de expertos):

- Garantizar cuidados de la piel
- Colocar apósitos húmedos y emolientes
- Aplicar corticoide tópico de alta potencia 1-2 veces/día por 1 semana
- Administrar antipiréticos
- Iniciar tratamiento con corticoides sistémicos
- Administrar prednisona 0.5 mg/kg/día por 5 días

PUNTOS DE CONTROL

Definición de los puntos de control

Los puntos de control para el ECBE se definieron teniendo en cuenta momentos claves dentro del proceso integral de atención del paciente con RCAM severas en el HUN. Estos puntos de control fueron elegidos de forma conjunta por los miembros del equipo desarrollador y se presentan a continuación.

1. *Realización de biopsia de piel en pacientes diagnosticados con SSJ/NET (sección 2 del diagrama de flujo: confirmación del diagnóstico de SSJ/NET y evaluación del pronóstico):* este procedimiento se definió como punto de control dada la importancia que tiene realizar el diagnóstico adecuado de la RCAM severa más frecuente. La biopsia de piel constituye es una parte fundamental en este proceso, pues es clave para realizar una caracterización definitiva de la condición y, por tanto, confirmar el diagnóstico. En la tabla 2, se puede observar el indicador planteado para la medición de este punto de control.
2. *Pronóstico del paciente con SSJ/NET mediante la escala SCORTEN (sección 2 del diagrama de flujo: confirmación del diagnóstico de SSJ/NET y evaluación del pronóstico):* este punto de control se eligió porque reconocer el uso de la escala SCORTEN permite dar cuenta de la estandarización del proceso de evaluación del pronóstico de mortalidad en pacientes con esta condición en el hospital. En este sentido, este punto de control permite identificar un aspecto importante en la evaluación del pronóstico de los pacientes con RCAM severa tipo SSJ/NET. En la tabla 2, se presenta el indicador planteado para la medición de este punto de control.
3. *Diagnóstico de síndrome DRESS mediante la escala RegiSCAR (sección 4 del diagrama de flujo: confirmación del diagnóstico de síndrome DRESS y definición del tratamiento de estos pacientes):* este punto de control se seleccionó porque reconocer el uso de la escala RegiSCAR permite dar cuenta de la estandarización del diagnóstico de los pacientes con esta condición en el hospital. Este punto de control permite identificar un aspecto importante en el diagnóstico de RCAM severas tipo DRESS. El indicador planteado para medir este punto de control se describe en la tabla 2.
4. *Diagnóstico de PEGA mediante la escala EuroSCAR (sección 5 del diagrama de flujo: confirmación del diagnóstico de PEGA, evaluación del pronóstico y tratamiento de estos pacientes):* este punto de control se eligió porque reconocer el uso de la escala EuroSCAR permite dar cuenta de la estandarización del diagnóstico de los pacientes con esta condición en el hospital. Este punto de control permite identificar un aspecto importante en el diagnóstico de RCAM severa tipo PEGA. En la tabla 2, se puede observar el indicador planteado para medir este punto de control.
5. *Cumplimiento del tratamiento en todo paciente con diagnóstico de síndrome DRESS que no requiere seguimiento en la UCI (sección 4 del diagrama de flujo: confirmación del diagnóstico de síndrome DRESS y definición del tratamiento de estos pacientes):*

este aspecto se estableció como punto de control, debido a que, en pacientes con RCAM severa de tipo DRESS, pero sin compromiso severo de órgano blanco, el tratamiento consiste en la administración de prednisolona y el uso de corticoide tópico. Este punto de control es relevante, porque permite identificar un aspecto importante en el tratamiento de los pacientes con síndrome DRESS que no requieren seguimiento en la UCI. En la tabla 2, se presenta el indicador propuesto para la medición de este punto de control.

6. *Seguimiento en UCI de pacientes con RCAM severas (secciones 2, 4 y 6)*: este aspecto se estableció como punto de control, dada la importancia del seguimiento de los pacientes que, debido al curso de su enfermedad, presentan complicaciones graves y requieren vigilancia en la UCI. Lo anterior se fundamenta en el hecho que en la UCI es posible realizar una monitorización constante y vigilancia clínica estricta del paciente para ofrecerle atención clínica de alta complejidad, lo que permite obtener una mayor estabilidad hemodinámica y mejores desenlaces en esta población. En la tabla 2, se presenta el indicador planteado para la medición de este punto de control

Tabla de indicadores de puntos de control

En la tabla 2, se presentan los indicadores propuestos para desarrollar los procesos de implementación y vigilancia de los puntos de control, definidos en la sección *Definición de puntos de control*.

Tabla 2. Indicadores propuestos para la medición de los puntos de control

Nombre	Definición	Fórmula
1. Diagnóstico de SSJ/NET	Proporción de pacientes que, una vez diagnosticados con SSJ/NET, requieren realización de biopsia de piel	$\frac{\# \text{ Pacientes con biopsia de piel}}{\# \text{ Pacientes con RCAM tipo SSJ/ NET}}$
2. Pronóstico de SSJ/NET	Proporción de pacientes en los que, una vez diagnosticados con SSJ/NET, se calcula la escala SCORTEN	$\frac{\# \text{ Pacientes con aplicación SCORTEN}}{\# \text{ Pacientes con RCAM tipo SSJ/ NET}}$
3. Diagnóstico de síndrome de DRESS	Proporción de pacientes en los que, una vez diagnosticados con síndrome de DRESS, se utiliza la escala RegiSCAR	$\frac{\# \text{ Pacientes con aplicación RegiSCAR}}{\# \text{ Pacientes con RCAM tipo DRESS}}$
4. Diagnóstico de PEGA	Proporción de pacientes en los que, una vez diagnosticados con PEGA, se utiliza la escala EuroSCAR	$\frac{\# \text{ Pacientes con aplicación EuroSCAR}}{\# \text{ Pacientes con RCAM tipo PEGA}}$
5. Tratamiento del paciente con RCAM severa tipo DRESS	Proporción de pacientes, quienes una vez diagnosticados con síndrome DRESS, reciben tratamiento con prednisolona + corticoide tópico	$\frac{\# \text{ Pacientes que reciben prednisolona+corticoide tópico}}{\# \text{ Pacientes con RCAM tipo DRESS}}$
6. Ingreso a UCI	Proporción de pacientes que, una vez diagnosticados con RCAM, requieren hospitalización en UCI	$\frac{\# \text{ Pacientes con RCAM que ingresan a UCI}}{\# \text{ Pacientes con RCAM diagnosticada}}$



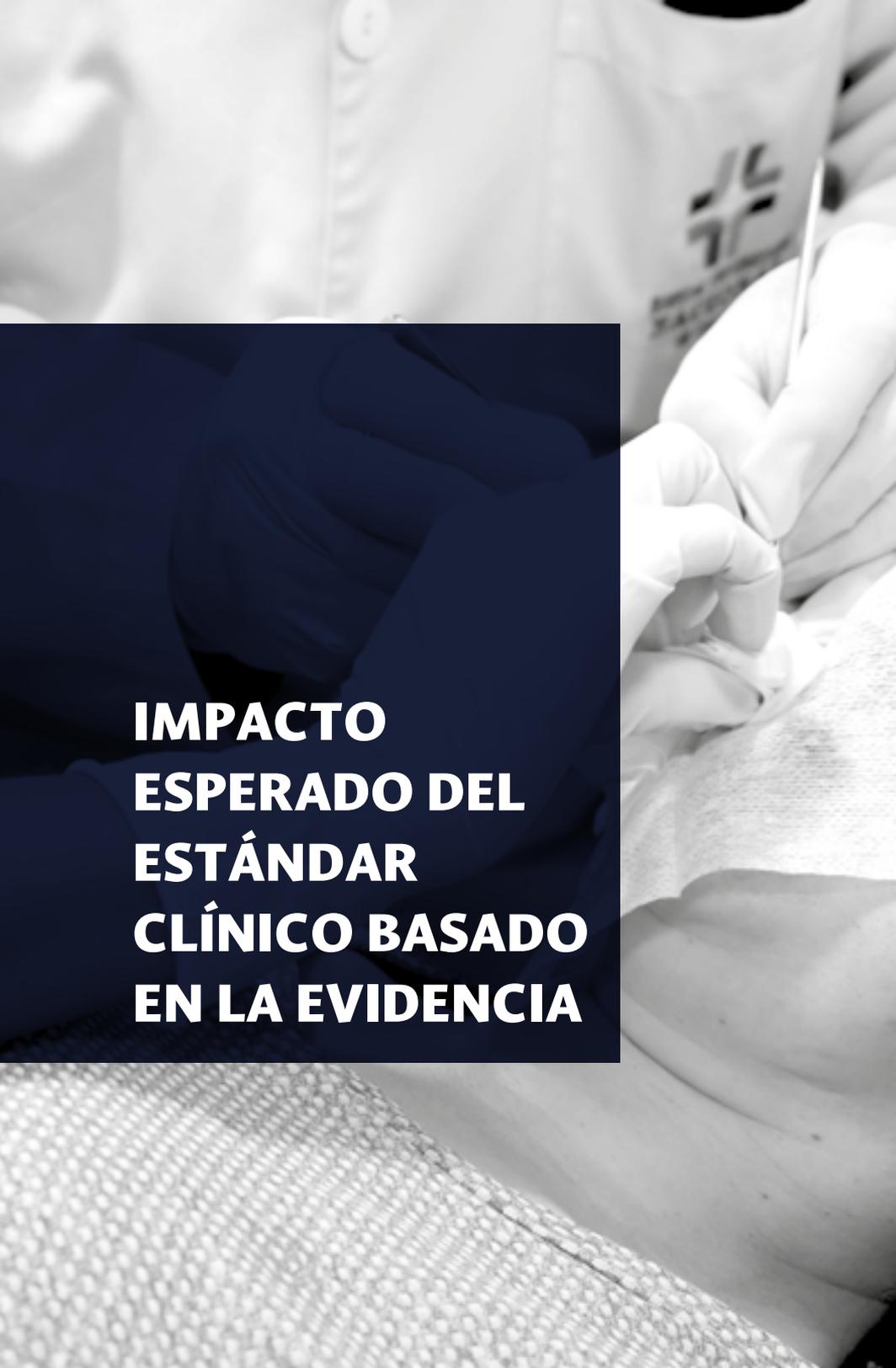
**IMPLEMENTACIÓN
DEL ESTÁNDAR
CLÍNICO BASADO
EN LA EVIDENCIA
Y EVALUACIÓN DE
LA ADHERENCIA**

Para el proceso de implementación del ECBE y evaluación de la adherencia se desarrollarán diferentes actividades, que se describen de forma general en este apartado. La primera actividad será la creación de un equipo interdisciplinario conformado por los miembros del grupo desarrollador y representantes de las áreas administrativas y clínicas del HUN, que puedan apoyar el proceso de implementación. Es importante mencionar que se dará prioridad al personal del área de tecnologías de la información del HUN en lo que respecta a la constitución del equipo encargado de la implementación. Una vez conformado el equipo de implementación del ECBE, se realizarán reuniones que permitan identificar las barreras y facilitadores del proceso de implementación en la institución.

Posteriormente, se utilizarán dos enfoques para abordar las posibles acciones de implementación del ECBE. El primero tendrá como objetivo la difusión del diagrama de flujo del ECBE y sus puntos de control. Algunas de las actividades contempladas en este enfoque incluyen charlas educativas presenciales y pregrabadas a cargo de los líderes clínicos de cada ECBE, así como la difusión de información sobre este mismo mediante las redes sociales del HUN y las carteleras ubicadas en los diferentes servicios. El objetivo del segundo enfoque será desarrollar estrategias administrativas utilizando tecnologías de la información y el software de historia clínica, para generar avisos interactivos o mensajes de recordatorio que refuercen las actividades educativas arriba planteadas.

Finalmente, el proceso de evaluación de la adherencia al ECBE tendrá tres componentes: i) *evaluación de conocimiento sobre el ECBE*: donde se contempla el uso de encuestas válidas y transparentes, que serán desarrolladas en diferentes ámbitos clínicos para medir el grado de conocimiento del personal acerca del ECBE; ii) *evaluaciones de impacto*: en las cuales se contemplará, según la disponibilidad de recursos destinados, realizar actividades relacionadas con los desenlaces clínicos, los desenlaces reportados por pacientes y los desenlaces en términos de costos asociados a la implementación; iii) *evaluaciones de adherencia*: para este componente, se utilizarán principalmente fuentes de información administrativa; no obstante, en algunos casos de prioridad para el hospital se utilizarán estudios adicionales que permitan evaluar la adherencia de manera focalizada.

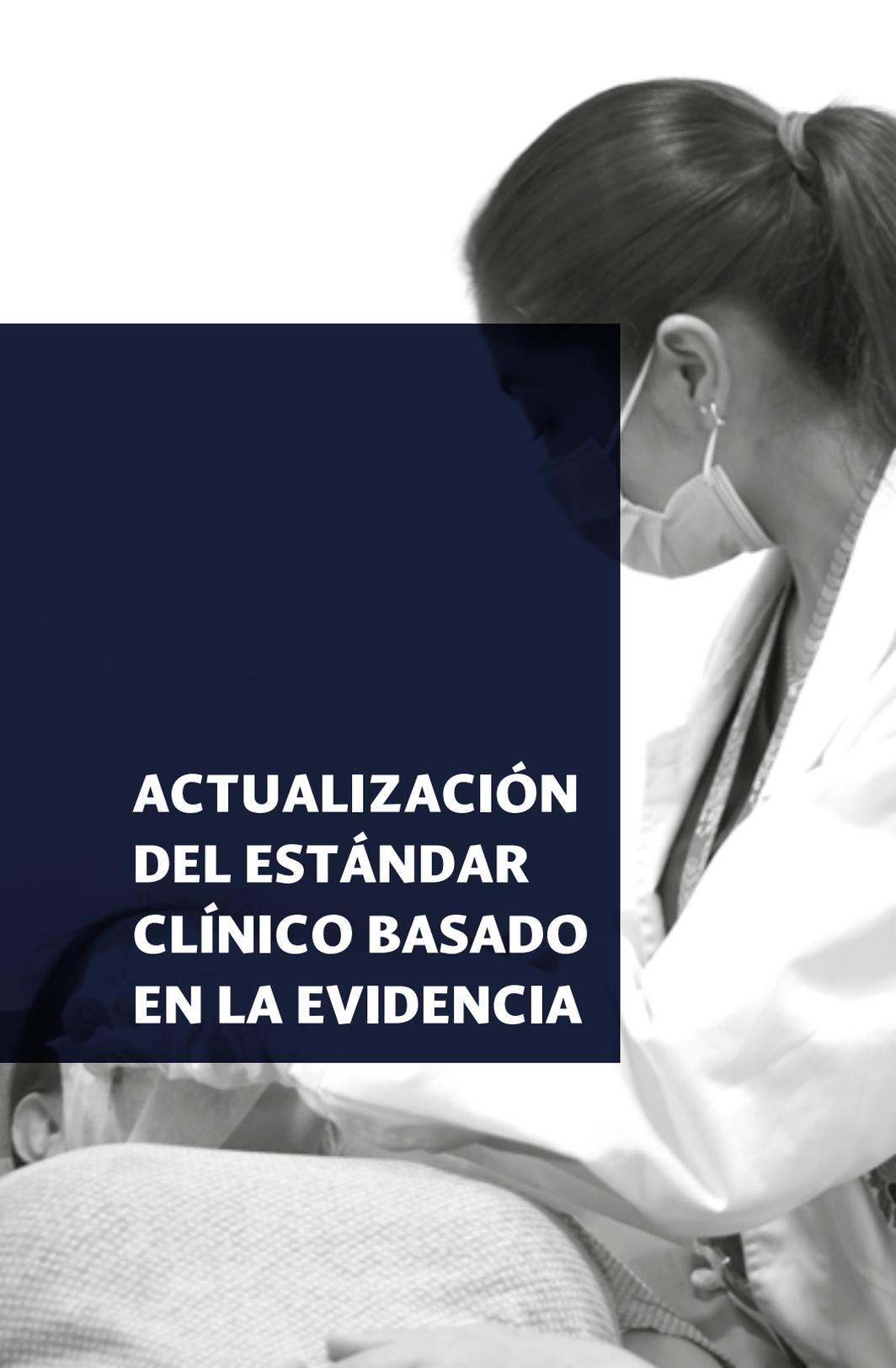
Se aclara que el proceso de implementación será desarrollado en etapas adicionales a las del proceso de desarrollo, que permitan identificar las mejores alternativas de implementación para este ECBE.



**IMPACTO
ESPERADO DEL
ESTÁNDAR
CLÍNICO BASADO
EN LA EVIDENCIA**

Este ECBE tiene múltiples propósitos a mediano y largo plazo, los cuales se lograrán a medida que se completen las fases de implementación y actualización:

- Disminuir la variabilidad en el diagnóstico y tratamiento de pacientes adultos con RCAM severas en el HUN por parte de los servicios de dermatología, medicina interna, UCI, oftalmología, medicina general, enfermería y rehabilitación, con el fin de mejorar los desenlaces en salud y optimizar los recursos disponibles en la atención de estos pacientes.
- Elaborar un diagrama de flujo que represente el proceso de diagnóstico y de tratamiento de las RCAM severas en el HUN con base en la mejor evidencia disponible.
- Reducir la variabilidad en el diagnóstico y el tratamiento de las RCAM severas en el HUN.
- Mejorar los desenlaces clínicos de los pacientes con RCAM severas, atendidos en el HUN.
- Optimizar los recursos disponibles para el diagnóstico, clasificación y tratamiento de los pacientes adultos con RCAM severas en el HUN.



**ACTUALIZACIÓN
DEL ESTÁNDAR
CLÍNICO BASADO
EN LA EVIDENCIA**

La actualización del ECBE se realizará según las recomendaciones establecidas en el manual de desarrollo de ECBE del HUN (IN-MN-04. Desarrollo de Estándares Clínicos Basados en la Evidencia en el Hospital Universitario Nacional de Colombia). De esta manera, el grupo desarrollador determinó el tiempo máximo de actualización, teniendo en cuenta los siguientes aspectos: i) el volumen de la evidencia disponible en la actualidad; ii) la disponibilidad de nueva evidencia relacionada con el tema que pueda influenciar la toma de decisiones en el proceso de atención integral de pacientes con esta enfermedad; iii) la calidad de la evidencia disponible en el momento de desarrollo del ECBE, y iv) la disponibilidad de recursos institucionales para la implementación y actualización del ECBE.

De esta forma, el grupo desarrollador determinó que el ECBE para el diagnóstico y tratamiento de los pacientes adultos con RCAM severas debe actualizarse máximo entre 3 y 5 años, ya que se espera que, en este período, se publique nueva evidencia sobre el diagnóstico y tratamiento de esta condición y, por tanto, se requiera hacer cambios en el proceso de atención de estos pacientes.



GLOSARIO



Adaptación de recomendaciones: grado en el que una intervención basada en evidencia es modificada por un usuario durante su adopción e implementación para ajustarla a las necesidades de la práctica clínica o para mejorar su desempeño según las condiciones locales (27).

Algoritmo: procedimiento expresado como una serie de pasos que permite solucionar un problema específico en un tiempo y espacio determinados. Debe cumplir los siguientes atributos: tener una entrada y una salida, no presentar ambigüedad en los pasos planteados, el procedimiento debe terminar después de un determinado número de pasos y cada instrucción debe estar debidamente explicada, de forma que pueda ser ejecutada sin problema (28).

Diagrama de flujo: representación gráfica de un algoritmo. Usualmente, es utilizado en el área de la salud para describir el proceso de atención integral de pacientes con determinada condición o enfermedad. Esta herramienta ha sido reconocida como la más útil en el área de la salud; además, es utilizada por instituciones gubernamentales para mejorar los procesos de atención en salud (29).

Diagrama PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses): diagrama que permite describir el flujo de información durante las fases de búsqueda y revisión de la evidencia. Este facilita identificar el número de registros identificados, aquellos excluidos y los finalmente incluidos, así como las razones para las exclusiones (30).

DRESS (Síndrome de reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos): reacción severa por hipersensibilidad a fármacos potencialmente mortal, caracterizada por erupción cutánea, alteraciones hematológicas (eosinofilia, linfocitosis atípica), linfadenopatías y compromiso de órganos internos (10).

Puntos de control del estándar clínico basado en la evidencia (ECBE): aspectos trazadores de cada uno de los procesos de atención en salud que se abordan en el ECBE, los cuales son de vital importancia para el seguimiento de la adherencia al proceso y que permiten diseñar estrategias específicas de implementación.

Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA): reacción adversa a medicamentos (RAM) febril caracterizada por la aparición de múltiples pústulas estériles no foliculares uniformes sobre una piel eritematoedematosa, con alta probabilidad de formación de pliegues, y que puede extenderse al resto del cuerpo. Esta RAM cutánea se asocia con compromiso sistémico en 18 % de los casos (31).

Reacción cutánea adversa a medicamentos (RCAM): grupo de condiciones clínicas caracterizadas por la alteración en la estructura o función de la piel, las mucosas o los anexos cutáneos inducida por la exposición a un fármaco determinado (31).

RCAM severa: toda RCAM que, a cualquier dosis, requiera ingreso hospitalario o prolongue la estancia hospitalaria, resulte en una discapacidad o incapacidad persistente o significativa, sea una amenaza para la vida o cause la muerte (31).

Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) / Necrólisis epidémica tóxica (NET) (SSJ/NET): el SSJ y la NET son reacciones mucocutáneas severas a medicamentos, caracterizadas por la formación de ampollas y por desprendimiento epitelial. Los dos términos describen fenotipos de RCAM con un espectro específico de severidad, donde un compromiso < 10 % de la superficie corporal total (SCT) corresponde a SSJ (la forma menos extensa), un compromiso entre 10 y 30 % de la SCT corresponde a una sobreexposición de SSJ y NET, y un compromiso > 30 % corresponde a NET (la forma más extensa) (9).

Toxicodermia: término equiparable a RCAM (9).



DR. J. CASTELLANO L.
DERMATOLOGO

REFERENCIAS

1. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet*. 2000;356(9237):1255-1259.
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(6):792-797.
3. Scherer K, Bircher AJ. Danger signs in drug hypersensitivity. *Med Clin North Am*. 2010;94(4):681-689.
4. Chatterjee S, Ghosh AP, Barbhuiya J, Dey SK. Adverse cutaneous drug reactions: A one-year survey at a dermatology outpatient clinic of a tertiary care hospital. *Indian J Pharmacol*. 2006;38(6):429-431.
5. Gallego-Fernández J, González-Gago M. Toxicodermias: Etiopatogenia, patrones clínicos y diagnóstico [tesis]. Valladolid: Universidad de Valladolid, Facultad de Medicina; 2018.
6. Zambenardi A, Label M. Reacciones cutáneas adversas a medicamentos: cómo identificar el desencadenante. *Actas Dermosifiliogr*. 2018;109(8):699-707.
7. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med*. 2003;139(8):683-693.
8. Nayak S, Acharjya B. Adverse cutaneous drug reaction. *Indian J Dermatol*. 2008;53(1):2-8.
9. Creamer D, Walsh SA, Dziewulski P, Exton LS, Lee HY, Dart JKG, et al. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016 (print summary - Full guidelines available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2016.01.034>). *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(6):736-741.
10. Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, Alamar R, Barranco R, Blanca-López N, et al. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(4):229-253.
11. Álvaro-Vásquez J, Río CBD, Maya-Aranda SE, Espinosa-Tavitas M. Pustulosis exantemática generalizada aguda inducida por ceftriaxona. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2016;44(3):216-220.
12. Porras Saldarriaga PJ. Caracterización de las reacciones cutáneas a medicamentos en el Hospital Universitario Nacional de Colombia entre los años 2017 y 2018 [tesis de especialización]. Bogotá D. C.: Universidad Nacional de Colombia; 2020.
13. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, AGREE Next Steps Consortium. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;i1152.

14. National Clinical Guideline Centre (UK). Drug Allergy: Diagnosis and Management of Drug Allergy in Adults, Children and Young People. London: NICE; 2014.
15. México. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Diagnóstico y Tratamiento del síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis Epidérmica Tóxica - GPC-IMSS-398-10. México D. F.: IMSS; 2011.
16. Uppsala Monitoring Centre. Uppsala Monitoring Centre. Disponible en: <https://bit.ly/403CmWw>
17. Switzerland. World Health Organization (WHO). Management Sciences. Comités de farmacoterapia - Guía práctica 5. Geneve: WHO; 2003.
18. Gilbert M, Scherrer LA. Efficacy and safety of cyclosporine in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Dermatol Ther.* 2019;32(1):e12758.
19. Gregory DG. New Grading System and Treatment Guidelines for the Acute Ocular Manifestations of Stevens-Johnson Syndrome. *Ophthalmology.* 2016;123(8):1653-1658.
20. Shanbhag SS, Shah S, Singh M, Bahuguna C, Donthineni PR, Basu S. Lid-Related Keratopathy in Stevens-Johnson Syndrome: Natural Course and Impact of Therapeutic Interventions in Children and Adults. *Am J Ophthalmol.* 2020;219:357-365.
21. Jain R, Sharma N, Basu S, Iyer G, Ueta M, Sotozono C, et al. Stevens-Johnson syndrome: The role of an ophthalmologist. *Surv Ophthalmol.* 2016;61(4):369-399.
22. De Guido C, Calderaro A, Ruozi MB, Maffini V, Varini M, Lapetina I, et al. An unusual cause of Stevens-Johnson Syndrome. *Acta Biomed.* 2020;91(1):128-131.
23. Saeed HN, Chodosh J. Ocular manifestations of Stevens-Johnson syndrome and their management. *Curr Opin Ophthalmol.* 2016;27(6):522-529.
24. Sharma N, Thenarasun SA, Kaur M, Pushker N, Khanna N, Agarwal T, et al. Adjuvant Role of Amniotic Membrane Transplantation in Acute Ocular Stevens-Johnson Syndrome: A Randomized Control Trial. *Ophthalmology.* 2016;123(3):484-491.
25. Korkmaz S, Günay E, Can N, Fiçcioğlu S, Pişkin S. Effects of IVIG and Pulse Steroid Therapy in a Case of Allopurinol Induced DRESS Syndrome. *Eur J Ther.* 2018;24:182-184.
26. Hashizume H, Ishikawa Y, Ajima S. Is steroid pulse therapy a suitable treatment for drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms? A systematic review of case reports in patients treated with corticosteroids in Japan. *J Dermatol.* 2022;49(2):303-307.

27. Ilott I, Rick J, Patterson M, Turgoose C, Lacey A. What is protocol-based care? A concept analysis. *J Nurs Manag.* 2006;14(7):544-552.
28. Gulwani S. Programming by examples: Applications, algorithms, and ambiguity resolution. Redmond, WA: Microsoft Corporation; 2016.
29. Jun G, Ward J, Morris Z, Clarkson J. Health care process modelling: which method when? *Int J Qual Health Care.* 2009;21(3):214-224.
30. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med.* 2009;6(7):e1000097.
31. Harr T, French LE. Severe cutaneous adverse reactions: acute generalized exanthematous pustulosis, toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Med Clin North Am.* 2010;94(4):727-742.



ANEXOS

ANEXO 1. VERSIÓN COMPLETA DE LA METODOLOGÍA DEL ESTÁNDAR CLÍNICO BASADO EN LA EVIDENCIA (ECBE)

Metodología

El ECBE se desarrolló mediante un proceso secuencial de siete fases: i) conformación del grupo desarrollador; ii) definición del alcance y los objetivos del ECBE; iii) revisión sistemática de GPC; iv) elaboración del algoritmo preliminar; v) desarrollo de un acuerdo interdisciplinario; vi) elaboración del algoritmo final, y vii) revisión y edición del ECBE. Cada una de estas etapas se describe a continuación:

i) Conformación del grupo desarrollador:

El grupo desarrollador estuvo conformado por expertos en dermatología y en epidemiología clínica, quienes se reunieron de forma virtual para determinar las directrices metodológicas, técnicas y temáticas respecto del desarrollo de las recomendaciones.

El grupo estuvo constituido por un líder metodológico con experiencia en el desarrollo de estándares clínicos, dos profesionales de la salud con formación en medicina basada en evidencia, dos residentes de dermatología de segundo año, un especialista en dermatología con experiencia en el tratamiento de RCAM y un especialista en farmacología clínica. Todos los miembros del grupo desarrollador aceptaron participar en el proceso de desarrollo del estándar y diligenciaron y firmaron el respectivo formato de divulgación de conflictos de interés, de acuerdo con la normatividad vigente dentro para el desarrollo de los ECBE.

ii) Definición de alcance y objetivos:

Esta actividad representa el componente principal del ECBE y suele ser objeto de las evaluaciones de calidad en este tipo de documentos (1, 2). En esta etapa se plantearon tanto el alcance, como los objetivos para el desarrollo del ECBE a partir de preguntas trazadoras, como i) ¿por qué se hace?, ii) ¿para qué se hace?, iii) ¿quiénes lo usarán?, iv) ¿a quiénes se dirige?, v) ¿qué problema o condición de salud se quiere delimitar?, y vi) ¿qué pregunta de salud específica se quiere abordar? (3).

En lo que respecta al alcance, el equipo desarrollador estuvo a cargo de su formulación teniendo en cuenta los siguientes componentes: i) *población objetivo*: población en la que se aplicarán específicamente las recomendaciones del ECBE; ii) *poblaciones especiales a las que pueda aplicarse el ECBE (equidad en salud)*: poblaciones indígenas, comunidad afrodescendiente, poblaciones rurales, etcétera; iii) *aspecto de la enfermedad o condición que se piensa abordar en el ECBE*:

tratamiento, diagnóstico, prevención, seguimiento, etcétera; iv) *aspectos de la enfermedad que no serán incluidos en el ECBE*: tratamiento, diagnóstico, prevención, seguimiento, etcétera; v) contexto de atención en salud: consulta externa, hospitalización, cirugía, unidad de cuidados intensivos, etcétera; vi) *especialidades, áreas o servicios de salud involucrados en la implementación del ECBE*: quiénes deberán utilizar las recomendaciones establecidas en el ECBE.

Los objetivos se establecieron teniendo en cuenta que estos deben describir de forma clara y concreta la finalidad del ECBE. De esta forma, los objetivos se formularon considerando las actividades de revisión de la literatura, las áreas asistenciales involucradas y el consenso interdisciplinario al que se ha de llegar como producto final del ECBE. En la formulación de los objetivos, también se incluyeron la identificación de puntos de control y los lineamientos para la difusión e implementación del ECBE.

iii) Revisión sistemática de GPC:

Se realizaron búsquedas sistemáticas en diferentes bases de datos para identificar GPC que respondieran al objetivo y alcance del ECBE. En la revisión de la literatura, solo se consideraron documentos publicados de los últimos 10 años en revistas científicas o documentos técnicos encontrados, es decir, literatura gris, y calificados como GPC basadas en la evidencia que reportaran indicaciones o recomendaciones al diagnóstico y tratamiento de las RCAM.

Teniendo en cuenta lo anterior, se diseñaron estrategias de búsqueda electrónica altamente sensibles, con el objetivo de identificar documentos que cumplieran los criterios antes descritos. Las búsquedas se realizaron entre el 25 de abril de 2021 y el 2 de mayo de 2021 en las siguientes bases de datos:

92 |

1. Desarrolladores:

- a. Ministerio de Salud y Protección Social (MSPS) – Colombia
- b. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) – Reino Unido
- c. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS) – Colombia
- d. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) - México
- e. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) – Escocia
- f. Organización Panamericana de la Salud (OPS)
- g. Sistema de Información de la Biblioteca de la OMS (WHOLIS)
- h. Australian Clinical Practice Guidelines - GPC Australia
- i. Organización Mundial de la Salud (OMS)
- j. Biblioteca Guía Salud – España
- k. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)

2. Compiladores:

- a. Guidelines International Network (G-I-N)
- b. CPG Infobase: Clinical Practice Guidelines (CMA infodatabase)

3. Bases de datos de revistas científicas:

- a. Medline
- b. LILACS
- c. Embase
- d. Cochrane Library

Además, se realizaron búsquedas adicionales en asociaciones nacionales e internacionales implicadas en el estudio, detección, diagnóstico y tratamiento de las RCAM, tales como sociedades de dermatología. En lo que respecta a la realización de las búsquedas, primero se identificaron los términos clave (lenguaje natural) correspondientes a la condición de salud o área de interés a abordarse en el ECBE. Luego, se construyó una estrategia de búsqueda de base compuesta por vocabulario controlado (términos *MeSH*, *Emtree* y *DeCS*) y lenguaje libre (variaciones ortográficas, plurales, sinónimos, acrónimos y abreviaturas).

A partir de la estrategia de búsqueda de base, se crearon estrategias de búsqueda para las diferentes bases de datos consultadas, utilizando, cuando fue posible, expansión de términos, identificadores de campo (título y resumen), truncadores y operadores booleanos y de proximidad. Para cada búsqueda se generó un reporte que garantizara su reproducibilidad y transparencia. Se descargaron todos los archivos con extensión RIS o los documentos en formato PDF, para consolidar todos los resultados en una sola base de datos y, de esta forma, realizar los procesos de tamización y selección de los estudios y de evaluación de la calidad de la evidencia. Las tablas de reporte de las estrategias de búsqueda de la evidencia se pueden consultar en el anexo 10.

Definición de los criterios de elegibilidad

Antes de iniciar el proceso de tamización y selección de la evidencia, el grupo desarrollador estableció criterios de elegibilidad bien definidos. Este proceso estuvo a cargo del líder clínico y el líder metodológico del grupo, con la colaboración del resto de integrantes. La sección alcance y objetivos fue el insumo principal para definir estos criterios, los cuales se presentan a continuación.

Criterios de inclusión

- GPC sobre el diagnóstico y tratamiento de pacientes adultos con RCAM.
- GPC publicadas en idioma inglés o español y con acceso a texto completo.
- GPC publicadas en los últimos 10 años.
- GPC con evaluación de la calidad global mayor a seis según el instrumento AGREE II o con un puntaje mayor a 60 % en los dominios de rigor metodológico e independencia editorial.

Crterios de exclusión

- GPC sobre el diagnóstico y tratamiento de las RCAM en población pediátrica.
- GPC sobre el diagnóstico y tratamiento de las RCAM en gestantes.

Tamización de las GPC identificadas en las búsquedas y evaluación del riesgo de sesgo en las GPC incluidas

Tamización de las GPC identificadas en la búsqueda de la literatura: la tamización de la evidencia se realizó mediante la revisión del título, resumen y texto completo de los documentos identificados en las búsquedas sistemáticas. Este proceso fue realizado de manera independiente por uno de los miembros del equipo desarrollador y por uno del equipo metodológico; en caso de discrepancias, estas serían resueltas por un tercer integrante del grupo desarrollador (líder metodológico). Sin embargo, no hubo discrepancias en las decisiones sobre la inclusión de las GPC entre los dos revisores. Los estudios sin acceso a texto completo fueron excluidos. El proceso de tamización y selección de la evidencia, así como el número de referencias evaluadas en cada del proceso, se describe en el anexo 4.

Evaluación de la calidad

La calidad de las GPC seleccionadas fue evaluada con el instrumento AGREE II, una herramienta diseñada para calificar la calidad metodológica de las GPC que consta de seis dominios, cada uno con diferentes ítems, en los que se puede obtener una puntuación entre 1 y 7, donde 1 es el nivel más bajo (calificación «muy en desacuerdo») y 7, el más alto (calificación «muy de acuerdo»). Después de evaluar todos los ítems de cada dominio, se calcula el porcentaje obtenido sobre una base de 100 % (4). En este caso, la calidad de la evidencia se evaluó de forma independiente por dos miembros del grupo desarrollador: un representante del grupo clínico y uno del grupo metodológico.

Decisión sobre la inclusión de GPC para el desarrollo del ECBE

A partir de las búsquedas iniciales se recuperaron 292 registros. Luego de remover duplicados (n= 7), se identificaron un total de 285 estudios, de los cuales 277 fueron excluidos en la etapa de revisión de títulos y resúmenes. Después, de los 8 documentos en los que se realizó lectura de texto completo, 5 GPC fueron seleccionadas para evaluar su calidad con el instrumento AGREE II (1).

Por último, en la etapa de evaluación de la calidad metodológica, solo 4 GPC cumplieron los criterios de elegibilidad y fueron finalmente incluidas para la revisión de la evidencia; estas se presentan en la tabla 1. El proceso de búsqueda, tamización y selección de la evidencia se resume en la figura PRISMA disponible en el anexo 2. Las referencias excluidas en las etapas

de lectura de texto completo y evaluación de la calidad, así como los resultados de la evaluación de la calidad metodológica de las 5 GPC, se pueden consultar en el anexo 4.

Tabla 1. Guías de práctica clínica identificadas y seleccionadas en la búsqueda de literatura

Id	Nombre de la GPC	Grupo de desarrollador	País	Idioma	Año
GPC1	U. K. guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/ toxic epidermal necrolysis in adults 2016 (2)	British Association of Dermatologists	Inglaterra	Inglés	2016
GPC2	Drug allergy: Diagnosis and Management of Drug Allergy in Adults, Children and Young People (3)	A multidisciplinary Guideline Development Group (GDG), commissioned by the National Institute for Health and Care Excellence	Reino unido	Inglés	2014
GPC3	Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis Epidérmica Tóxica (4)	Instituto Mexicano del Seguro Social	México	Español	2011
GPC4	Spanish guidelines for Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS syndrome (5)	Sociedad Española de Alergología e Inmunología Clínica; SEAIC y consorcio PIELenRed	España	Inglés	2020

GPC: guía de práctica clínica.

Elaboración de las tablas comparativas de la evidencia

Para esta actividad, el grupo desarrollador se reunió y determinó de forma conjunta los dominios de la enfermedad de interés para el ECBE y sobre los que se debía obtener información, a partir de las GPC seleccionadas luego de los procesos de búsqueda y tamización y selección de la evidencia.

El término dominio se definió como los aspectos puntuales de la enfermedad que debían ser incluidos en el ECBE, a saber: i) las características clínicas de los pacientes con RCAM; ii) las actividades relacionadas con el diagnóstico inicial de RCAM; iii) la clasificación de las RCAM; iv) los servicios asistenciales involucrados en la atención de estos pacientes; v) los medicamentos o procedimientos que deben utilizarse en el tratamiento de la enfermedad, vi) las medidas generales y específicas de cuidado; vii) las medidas de egreso, y viii) el tiempo de seguimiento.

Una vez establecidos los dominios para la elaboración del diagrama de flujo, se creó una tabla comparativa de la evidencia, en la cual se definió la información

a incluir para cada dominio, a saber: i) puntos de control de posible utilidad; ii) recomendaciones respecto al diagnóstico y tratamiento de la enfermedad, y iii) áreas/servicios asistenciales involucrados en el proceso de atención integral de la enfermedad.

Esta actividad fue realizada por uno de los expertos clínicos del grupo desarrollador, con acompañamiento de los expertos metodológicos y previa realización de capacitaciones impartidas por el equipo metodológico al grupo de expertos clínicos. La evaluación de los diferentes grados de evidencia de las recomendaciones incluidas en cada GPC se realizó con la herramienta establecida en cada ECBE. En el anexo 3, se describen los sistemas de evaluación de la calidad de la evidencia utilizados en la evaluación de las GPC incluidas en este ECBE.

iv) Elaboración del algoritmo preliminar:

Para la elaboración del algoritmo preliminar, el equipo elaborador revisó conjuntamente las recomendaciones extraídas de las GPC para cada uno de los dominios de la enfermedad planteados. Se realizó una reunión en la que se socializó la calidad de la evidencia y el grado de recomendación para cada una de las recomendaciones descritas por las GPC seleccionadas. Posteriormente, se llegó a un acuerdo sobre los especialistas requeridos para complementar el grupo colaborador, con el fin de elaborar el diagrama de flujo del diagnóstico y tratamiento de las RCAM severas. En este punto, se solicitó apoyo de expertos clínicos de las especialidades de farmacia y medicina crítica.

96 |

Finalmente, para la elaboración de los diagramas de flujo se realizaron reuniones presenciales y virtuales con una duración aproximada de 2 horas cada una, en las que se discutió la evidencia clínica seleccionada, teniendo en cuenta la experticia clínica de los participantes y el flujo actual de atención de estos pacientes en el HUN, con el fin de elaborar el diagrama de flujo de la atención de pacientes con RCAM severas. En estas reuniones participaron los expertos clínicos de las especialidades mencionadas y un experto metodológico con formación en la elaboración de diagramas de flujo.

v) Desarrollo de un acuerdo interdisciplinario:

Para lograr el acuerdo interdisciplinario, se realizaron varias actividades. Primero, se identificaron las áreas asistenciales o servicios clínicos involucrados en el diagnóstico y tratamiento del paciente con RCAM severas en el HUN. Luego, la lista de áreas o servicios asistenciales se presentó ante los miembros del Comité de Generación de Estándares Clínicos Basados en la Evidencia (la unidad de gobernanza del proceso), quienes se encargaron de avalar la lista y de complementarla en caso de considerarlo pertinente. Posteriormente, se envió una comunicación a los coordinadores o jefes de estas áreas asistenciales solicitándoles la designación oficial de un representante encargado de asistir a la reunión de consenso.

Una vez designados los representantes, se les envió la versión preliminar del ECBE y un formato de sugerencia de cambios, el cual se les solicitó diligenciar y enviarlo en un plazo no mayor a 5 días hábiles; una vez transcurrido este plazo, se analizaron todas las sugerencias presentadas y se realizaron los cambios pertinentes. Es importante mencionar que en el plazo establecido no se recibieron sugerencias de cambios, por lo que no se realizó cambio alguno y esta versión se presentó en la reunión de consenso.

En la reunión de consenso, desarrollada el día 19 de febrero de 2022, participaron representantes de los siguientes servicios o áreas asistenciales: i) dermatología, ii) enfermería, iii) clínica de heridas, iv) cuidado crítico, v) oftalmología, vi) otorrinolaringología, vii) urología, viii) farmacia y ix) laboratorio clínico y patología. La información contenida en los diagramas de flujo del ECBE y los puntos de control fueron presentados en seis secciones (cinco secciones del ECBE y una sobre los puntos de control) y se utilizó una escala tipo Likert de 1 a 9 para evaluar el grado de acuerdo con cada sección, donde 1 correspondió a «muy en desacuerdo» con la sección y 9 a «completamente de acuerdo». Para determinar si había consenso en las respuestas a cada una de las seis preguntas, la escala se dividió en tres zonas de puntuación: de 1 a 3, de 4 a 6 y de 7 a 9.

Al utilizar como referencia el rango de la votación entre 1 a 9, se consideró que hubo «consenso total» cuando la puntuación mayor y menor se encontró en una sola zona de la escala, y «consenso parcial» cuando la puntuación mayor y la menor se ubicaron en dos zonas consecutivas de la escala. Por el contrario, se consideró que no hubo consenso («no consenso») cuando el rango de la puntuación obtenida en la ronda de votación se encontró en las tres zonas de la escala (ver figura 1) (6). Para cada una de las preguntas se aceptó un máximo de tres rondas de votación. Las preguntas realizadas por sección y los resultados obtenidos en la votación de la reunión de consenso permitieron establecer el consenso a favor de las recomendaciones presentadas, las cuales se presentan en las tablas 2 y 3.



Figura 1. Escala tipo Likert utilizada en la reunión de consenso

Fuente: tomado y adaptado de (6).

Tabla 2. Secciones presentadas en la reunión de consenso y preguntas realizadas para cada sección en la ronda de votación

Sección	Pregunta
Sección 1: diagnóstico clínico del paciente con RCAM	¿Cuál es su grado de acuerdo frente a la sección 1: diagnóstico clínico del paciente con RCAM?
Sección 2: confirmación del diagnóstico de SSJ/NET y evaluación del pronóstico	¿Cuál es su grado de acuerdo frente a la sección 2: confirmación del diagnóstico de SSJ/NET y evaluación del pronóstico?
Sección 3: tratamiento y alta del paciente con SSJ/NET	¿Cuál es su grado de acuerdo frente a la sección 3: tratamiento y alta del paciente con SSJ/NET?
Sección 4: confirmación del diagnóstico de síndrome DRESS y definición del tratamiento y alta de estos pacientes	¿Cuál es su grado de acuerdo frente a la sección 4: confirmación del diagnóstico de síndrome DRESS y definición del tratamiento y alta de estos pacientes?
Sección 5: confirmación del diagnóstico de PEGA, evaluación del pronóstico y tratamiento de esos pacientes	¿Cuál es su grado de acuerdo frente a la sección 5: confirmación del diagnóstico de PEGA, evaluación del pronóstico y tratamiento de esos pacientes?
Sección 6: puntos de control	¿Cuál es su grado de acuerdo frente a la sección 6: puntos de control?

Para cada una de las preguntas se recibieron nueve repuestas, correspondientes a los representantes de los servicios de: i) dermatología, ii) enfermería, iii) clínica de heridas, iv) cuidado crítico, v) oftalmología, vi) otorrinolaringología, vii) urología, viii) farmacia, y ix) laboratorio clínico y patología. En la tabla 3, se presentan los resultados obtenidos.

Tabla 3. Resultados de las votaciones realizadas en la reunión de consenso

	# Votantes	1 a 3	4 a 6	7 a 9	Mediana	Rango
1. Pregunta sección 1	9	0 %	0 %	100 %	8	7; 9
2. Pregunta sección 2	9	0 %	11 %	89 %	7	5; 9
3. Pregunta sección 3	9	0 %	11 %	89 %	7	5; 8
4. Pregunta sección 4	9	0 %	0 %	100 %	8	7; 9
5. Pregunta sección 5	9	0 %	0 %	100 %	8	7; 9
6. Pregunta puntos de control	9	0 %	0 %	100 %	8	7; 9

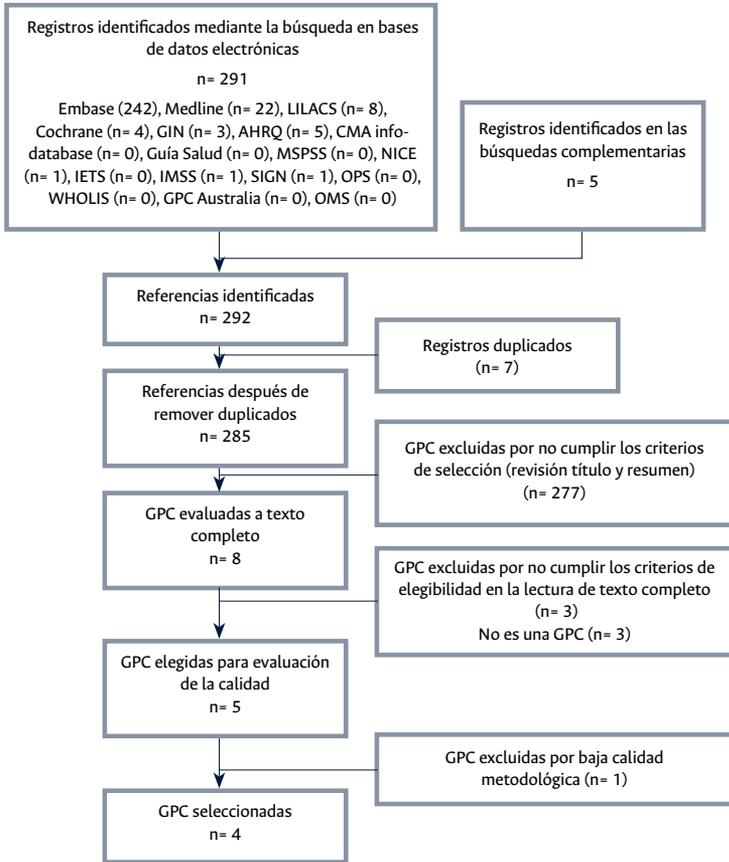
vi) Elaboración del algoritmo final

Para la elaboración de la versión final del ECBE, el equipo desarrollador se reunió y unificó las sugerencias emitidas en la fase de consenso, y, con base en estas, modificó el algoritmo preliminar del documento, además de la información adicional referida para cada aspecto del algoritmo por ampliar. En este sentido, el equipo metodológico se encargó de resumir los resultados de las votaciones realizadas en la reunión de consenso y de ajustar la sección metodológica del ECBE.

vii) Revisión y edición:

Como actividad final del proceso, se realizó la revisión de estilo y diagramación del documento y, de esta forma, se obtuvo la versión final del ECBE. Posteriormente, se envió el documento a los participantes del consenso interdisciplinario para una última revisión.

ANEXO 2. DIAGRAMA PRISMA



Fuente: tomado y adaptado de (12).

ANEXO 3. SISTEMAS DE CALIFICACIÓN DE LA EVIDENCIA UTILIZADOS EN EL ECBE

Esta es la escala de clasificación del nivel de evidencia y grados de las recomendaciones SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, por sus siglas en inglés)*. La información es tomada y adaptada de (8-10).

Niveles de evidencia	
1++	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ECA o ECA de alta calidad con muy bajo riesgo de sesgo
1+	Metaanálisis, revisiones sistemáticas o ECA bien realizados con bajo riesgo de sesgo
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas o ECA con alto riesgo de sesgo
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohortes o de casos y controles o de cohortes Estudios de casos y controles o estudios de cohortes de alta calidad con un muy bajo riesgo de confundidores o sesgo y una alta probabilidad de que la relación sea causal
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles bien realizados con un bajo riesgo de confundidores o sesgo y una probabilidad moderada de que la relación sea causal
2-	Estudios de casos y controles o de cohortes con un alto riesgo de confusión o sesgo y un riesgo significativo de que la relación no sea causal.
3	Estudios no analíticos, por ejemplo, informes de casos, series de casos.
4	Opinión de experto
Grados de recomendación	Tipo de evidencia
A	Al menos un metaanálisis, revisión sistemática o ECA clasificado como 1++ y directamente aplicable a la población objetivo. Una revisión sistemática de ECA o un conjunto de experimentos en estudios clasificados principalmente como 1+ directamente aplicable a la población objetivo y en la que se evidencie consistencia general de los resultados Evidencia extraída de una evaluación de tecnología NICE.
B	Un conjunto de evidencia que incluye estudios clasificados como 2++ directamente aplicable a la población objetivo y en el que se evidencia gran consistencia general de los resultados. Evidencia extrapolada de estudios clasificados como 1++ o 1+.
C	Cuerpo de evidencia que incluye estudios clasificados como 2+ directamente aplicable a la población objetivo y en el que se evidencia gran consistencia general de los resultados. Evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2++.
D	Nivel de evidencia 3 o 4. Evidencia extrapolada de estudios clasificados como 2+ Consenso formal.
D (Punto de buena práctica)	Un punto de buena práctica es una recomendación sobre la realización de prácticas clínicas con base en la experiencia del grupo desarrollador de la GPC.

*Herramienta utilizada para la evaluación de la evidencia de las GPC 1 y 4 (2, 5).

Fuente: tomado y adaptado de (8).

Ahora bien, esta es la escala de clasificación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones del sistema GRADE* (Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)

Paso 1. Establecer el nivel de evidencia		Paso 2. Razones para considerar el nivel de evidencia		Paso 3. Nivel final de evidencia
Diseño del estudio	Confiabilidad inicial de estimación del efecto	Baja calidad	Alta calidad	Confiabilidad teniendo en cuenta las consideraciones
Ensayos aleatorizados	Alta	Riesgo de sesgo Inconsistencia Imprecisión	Grandes efectos Respuesta a la dosis Plausibilidad	Alta
Estudios observacionales	Baja	Sesgo de publicación		Moderada
				Baja
				Muy baja

Implicaciones de la fuerza de la recomendación en el sistema GRADE

Implicaciones de una recomendación fuerte

Pacientes	Clínicos	Gestores/planificadores
La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones

Implicaciones de una recomendación débil

La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellas no	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el profesional de la salud tiene que ayudar a cada paciente a llegar a la decisión más consistente con sus valores y preferencias	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés
--	---	--

✓	Recomendación basada en la experiencia clínica y el consenso del grupo desarrollador
En ocasiones, el grupo desarrollador se percató de que existe un aspecto práctico importante que es necesario destacar y para el cual, probablemente, no hay ningún tipo de evidencia científica que lo soporte. En general, estos casos están relacionados con algún aspecto del tratamiento considerado como buena práctica clínica, que nadie cuestionaría normalmente y que, por tanto, son valorados como puntos de «buena práctica clínica». Estos puntos no son una alternativa a las recomendaciones basadas en la evidencia científica, sino que deben considerarse solo cuando no haya otra forma de destacar dicho aspecto.	

*Herramienta utilizada para la evaluación de la evidencia de la GPC 2 (3).

También, se usó la escala de clasificación del nivel de evidencia y fuerza de las recomendaciones de Shekelle* *et al.* (11).

Nivel de evidencia	Fuerza de la recomendación
A - Alto nivel de evidencia	Directamente basada en evidencia de categoría 1
B - Presunción científica	Directamente basada en evidencia de categoría II o recomendaciones extrapoladas de evidencia categoría I
C - Bajo nivel de evidencia	Directamente basada en evidencia de categoría III o recomendaciones extrapoladas de evidencia categoría I o II
D - Opinión de expertos	Directamente basada en evidencia categoría IV o recomendaciones extrapolada de evidencia categoría I, II o III
Categoría de evidencia	Estudios a partir de los cuales se obtiene la evidencia
Ia	Evidencia de metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados
Ib	Evidencia de al menos un ensayo clínico controlado aleatorizado
IIa	Evidencia de al menos un estudio controlado no aleatorizado
IIb	Evidencia de al menos otro tipo de estudio cuasi experimental
III	Evidencia de estudios descriptivos no experimentales, por ejemplo, estudios comparativos, estudios de correlación y estudios de casos y controles
IV	Evidencia de reportes de comité de expertos u opiniones o experiencia clínica de autoridades en la materia, o ambas

*Herramienta utilizada para la evaluación de la evidencia de la GPC 3 (4).

Fuente: tomado y adaptado de (11, 12).

ANEXO 4: DOCUMENTOS ADICIONALES

Este anexo se encuentra disponible en un archivo adicional, se basa en información tomada y adaptada de la OMS y Management Sciences for Health (13) y contiene la siguiente información:

- Lista de términos para la búsqueda de evidencia.
- Compilado de referencias - fase de tamización de la evidencia.
- Evaluaciones de la calidad de las GPC seleccionadas según el instrumento AGREE II.
- Tabla comparativa de extracción de la información de las GPC seleccionadas.
- Formatos de asistencia y conflicto de intereses para la reunión de consenso interdisciplinar.

ANEXO 5. ALGORITMO DE NARANJO

Instrumento utilizado para evaluar la causalidad de una RAM.

Pregunta	Si	No	No se sabe	Respuesta
¿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				

Las categorías correspondientes a la puntuación total son las siguientes:

La RAM es:

Definitiva: > 9

Probable: 5-8

Posible: 1-4

Improbable: 0

ANEXO 6. ESCALA DE GLASGOW

Característica	Respuesta	Puntaje
Mejor respuesta ocular	Apertura espontánea	4
	Apertura al estímulo verbal	3
	Apertura al dolor	2
	Sin apertura ocular	1
Mejor respuesta verbal	Orientado	5
	Confundido	4
	Palabras inapropiadas	3
	Sonidos incompresibles	2
	Sin respuesta verbal	1
Mejor respuesta motora	Obedece órdenes	6
	Localiza el dolor	5
	Retiro al dolor	4
	Flexión al dolor	3
	Extensión al dolor	2
	Sin respuesta motora	1

Fuente: tomado y adaptado de Ordóñez-Rubiano (14).

ANEXO 7. ESCALA SCORTEN

La SCORTEN (escala de necrosis epidémica tóxica) es una escala de gravedad de la enfermedad desarrollada para predecir la mortalidad en casos de SSJ/NET. En este instrumento, se califican los siguientes siete factores de riesgo independientes para alta morbilidad al ingreso hospitalario (0 o 1 punto por cada ítem).

Factor de riesgo	Puntuación 0	Puntuación 1
Edad	< 40 años	> 40 años
Neoplasia sólida o hematológica	No	Sí
Frecuencia cardíaca	< 120	> 120
Nitrógeno ureico en sangre (mg</dl)	< 27	> 27
Bicarbonato sérico (mEq/L)	> 20	< 20
Glucosa en sangre (mg(dL)	< 250	> 250

Fuente: tomado y adaptado de (15).

Puntuación SCORTEN	Tasa de Mortalidad Predicha
0-1	3.2 %
2	12.3 %
3	25.5 %
4	45.7 %
5	67.4 %
6	83.6 %

Fuente: tomada y adaptada de (16).

ANEXO 8. ESCALA REGISCAR

Es la siguiente:

Manifestación clínica/laboratorio	No	Sí	Se desconoce
Fiebre > 38.5 °C	-1	0	-1
Linfadenopatías > 2 sitios > 1 cm	0	1	0
Linfocitos atípicos	0	1	0
Eosinofilia 700-1499 mm ³ o 10 - 19.9 % 1500 mm ³ o > 20 %	0	1 2	
Exantema cutáneo > 50 % de superficie corporal total		1	
Exantema sugerente de síndrome	-1	1	0
Biopsia sugerente de síndrome DRESS	-1	0	0
Alteraciones orgánicas			
Hígado	0	2	0
Riñón	0	1	0
Músculo/corazón	0	1	0
Páncreas	0	1	0
Otros órganos	0	1	0
Alivio del exantema > 15 días	-1	0	-1
Evaluación de otras potenciales causas Anticuerpos antinucleares Hemocultivos Serología HAV/HBV/HCV Si ninguno es positivo y más de tres investigaciones biológicas son negativas		1	

HAV: hepatitis A; HBV: hepatitis B; HCV: hepatitis C.

Puntaje: < 2= no; 2-3= posible; 4-5= probable; > 5= definitivo.

Fuente: tomada y adaptada de (17).

ANEXO 9. ESCALA EUROSCAR

La escala se indica a continuación.

Escala para pustulosis exantemática generalizada aguda desarrollada por la EuroSCAR			Puntaje
Morfología de las lesiones	Pústulas	Típica	+2
		Compatible	1
		Insuficiente	0
Eritema		Típica	+2
		Compatible	1
		Insuficiente	0
Distribución		Típica	+2
		Compatible	1
		Insuficiente	0
Curso	Implicación de la membrana mucosa	Sí	-2
		No	0
	Inicio agudo	Sí	0
		No	-2
	Resolución dentro de 15 días	Sí	0
No		-2	
Fiebre > 38 °C	Sí	+1	
	No	0	
Células polimorfonucleares >7000 /mm ³	Sí	+1	
	No	0	
Histología	Otra enfermedad	-10	
	No es representativo	0	
	Exocitosis de células polimorfonucleares	+1	
	Pústulas papilares espongiformes subcorneales y/o intraepidérmicas no especificadas de otra manera, edema espongiforme subcorneal y/o intraepidérmicas o pústulas sin edema de papila no especificadas de otra manera.	+2	
	Pústulas subcorneales espongiformes y/o intraepidérmicas con edema papila.	+3	

Interpretación de la puntuación: 0= no; 1-4= posible; 5-7= probable; 8-12= definitiva para pustulosis exantemática generalizada aguda.

Fuente: tomado y adaptado de (18).

ANEXO 10. ESCALA DEL CONSORCIO KDIGO

Es una herramienta utilizada para el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad renal crónica. La información es tomada y adaptada de (19, 20).

- *Etapa 1*: niveles de creatinina sérica 1.5 a 1.9 veces mayores que los niveles base, aumento ≥ 0.3 mg/dL (≥ 26.5 micromol/L), o reducción de la producción de orina a < 0.5 ml/kg/hora durante 6 a 12 horas.
- *Etapa 2*: niveles de creatinina sérica 2.0 a 2.9 veces mayores que los niveles iniciales o reducción de la producción de orina a < 0.5 ml/kg/hora durante 12 horas o más.
- *Etapa 3*: niveles de creatinina sérica 3.0 veces mayores que los niveles base, aumento ≥ 4.0 mg/dl (≥ 353.6 micromol/L) o reducción de la diuresis a < 0.3 ml/kg/hora durante 24 horas o más, anuria durante 12 horas o más, inicio de terapia de reemplazo renal o, en pacientes < 18 años, disminución de la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) (< 35 ml/min/1.73 m²)

ANEXO 11. ESCALA PARA LA EVALUACIÓN DEL DAÑO HEPÁTICO INDUCIDO POR MEDICAMENTOS (ESCALA DILI)

Escala una diseñada para evaluar la hepatotoxicidad inducida por medicamentos. La información es tomada y adaptada de Cabañas *et al.* (5).

1. Leve	Elevación de la alanina aminotransferasa (ALT)/fosfatasa alcalina (FA) que cumple con los criterios para confirmar DILI, pero concentración de bilirrubina 2 veces menor que el límite superior normal.
2. Moderado	Concentración elevada de ALT/FA que cumple con los criterios para confirmar DILI y concentración de bilirrubina ≥ 2 veces más alta que límite superior normal, o hepatitis sintomática.
3. Grave	Elevación de ALT/FA que cumple con los criterios para confirmar DILI, concentración de bilirrubina ≥ 2 veces más alta que el límite superior normal, y uno de los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • INR ≥ 1.5. • Ascitis y/o encefalopatía, duración de la enfermedad < 26 semanas en ausencia de cirrosis subyacente. • Afectación de otro órgano como parte del SDOM causado por DILI.
4. Muerte o requerimiento de trasplante	Muerte o necesidad de trasplante debido a DILI (Nivel de evidencia: 2b, SIGN)

Hay DILI en presencia de una de las siguientes situaciones:

- Niveles de ALT ≥ 5 veces más altos que el límite superior normal.
- Niveles de FA ≥ 2 veces más altos que el límite superior normal (particularmente, acompañados de elevación de γ -glutamyl transpeptidasa en ausencia de enfermedad ósea conocida, promoviendo el aumento en el nivel de la fosfatasa alcalina).
- Niveles de ALT > 3 veces más altos que el límite superior normal y concentración de bilirrubina > 2 veces más alta que el límite superior normal.

ANEXO 12. TABLAS DE REPORTE DE BÚSQUEDAS DE EVIDENCIA

Se presentan a continuación

Bases de datos: Medline

Tipo de búsqueda	Guías de práctica clínica
Base de datos	Medline
Plataforma	PubMed
Fecha de búsqueda	25/04/2021
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 10 años
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Type of study: Guideline, Practice Guideline
Estrategia de búsqueda	((((((((((((((((((((Drug-Related Side Effects and Adverse Reactions[MeSH Terms]) OR (Drug Related Side Effects[Title/Abstract] AND Adverse Reactions[Title/Abstract])) OR (Side Effects of Drugs[Title/Abstract])) OR (Drug Side Effects[Title/Abstract])) OR (Drug Side Effect[Title/Abstract])) OR (Effects, Drug Side[Title/Abstract])) OR (Side Effect, Drug[Title/Abstract])) OR (Side Effects, Drug[Title/Abstract])) OR (Adverse Drug Reaction[Title/Abstract])) OR (Adverse Drug Reactions[Title/Abstract])) OR (Drug Reaction, Adverse[Title/Abstract])) OR (Drug Reactions, Adverse[Title/Abstract])) OR (Reactions, Adverse Drug[Title/Abstract])) OR (Adverse Drug Event[Title/Abstract])) OR (Adverse Drug Events[Title/Abstract])) OR (Drug Event, Adverse[Title/Abstract])) OR (Drug Events, Adverse[Title/Abstract])) OR (Drug Toxicity[Title/Abstract])) OR (Toxicity, Drug[Title/Abstract])) OR (Drug Toxicities[Title/Abstract])) OR (Toxicities, Drug[Title/Abstract])) AND (((((((((((((((((((("drug eruptions"[MeSH Terms]) OR (Eruption, Drug[Title/Abstract])) OR (Eruptions, Drug[Title/Abstract])) OR (Dermatitis medicamentosa[Title/Abstract])) OR (Dermatitis, Adverse Drug Reaction[Title/Abstract])) OR (Morbiliform Drug Reaction[Title/Abstract])) OR (Drug Reaction, Morbiliform[Title/Abstract])) OR (Drug Reactions, Morbiliform[Title/Abstract])) OR (Morbiliform Drug reactions[Title/Abstract])) OR (Reaction, Morbiliform Drug[Title/Abstract])) OR (Reactions, Morbiliform Drug[Title/Abstract])) OR (Maculopapular Exanthem[Title/Abstract])) OR (Exanthem, Maculopapular[Title/Abstract])) OR (Exanthems, Maculopapular[Title/Abstract])) OR (Maculopapular Exanthems[Title/Abstract])) OR (Morbiliform Exanthem[Title/Abstract])) OR (Exanthem, Morbilliform[Title/Abstract])) OR (Exanthems, Morbilliform[Title/Abstract])) OR (Morbilliform Exanthems[Title/Abstract])) OR (Drug Eruption, Maculopapular[Title/Abstract])) OR (Drug Eruptions, Maculopapular[Title/Abstract])) OR (Eruption, Maculopapular Drug[Title/Abstract])) OR (Eruptions, Maculopapular Drug[Title/Abstract])) OR (Maculopapular Drug Eruptions[Title/Abstract]))
Referencias obtenidas	22
Referencias sin duplicados	22

Bases de datos: Cochrane Library

Tipo de búsqueda	Revisiones Cochrane
Base de datos	Cochrane
Plataforma	Cochrane
Fecha de búsqueda	5/05/2021
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 10 años
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	MeSH descriptor: Therapeutics explode all trees MeSH descriptor: Diagnosis explode all trees MeSH descriptor: Descriptor explode all trees #1 and (#2 or #3)
Referencias obtenidas	4
Referencias sin duplicados	4

Bases de datos: Embase

Tipo de búsqueda	Guías de práctica clínica
Base de datos	EMBASE
Plataforma	EMBASE
Fecha de búsqueda	12/05/2021
Rango de fecha de búsqueda	Sin límite
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Type of study: Practice Guideline
Estrategia de búsqueda	No. Query/Results 9. #8 AND ('clinical protocol'/de OR 'practice guideline'/de) / 242 8. #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 / 10558 7. 'eruption, maculopapular drug' OR (eruption, AND maculopapular AND ('drug'/exp OR drug)) / 1859 6. 'exanthem, morbilliform' OR (exanthem, AND morbilliform) / 62 5. 'maculopapular rash'/exp OR 'maculopapular rash' / 9031 4. 'morbilliform drug reaction' OR (morbilliform AND ('drug'/exp OR drug) AND ('reaction'/exp OR reaction)) / 47 3. ('drug-related side effects' OR ('drug related' AND side AND effects)) AND ('adverse reactions' OR (adverse AND reactions)) / 1118 2. 'drug eruptions'/exp OR 'drug eruptions' OR (('drug'/exp OR drug) AND eruptions) / 36201 1. 'drug eruptions'/exp OR 'drug eruptions' OR (('drug'/exp OR drug) AND eruptions) / 36201
Referencias obtenidas	242
Referencias sin duplicados	242

Compiladores: LILACS

Tipo de búsqueda	Guías de práctica clínica
Compilador	LILACS
Plataforma	Portal Regional de la BVS
Fecha de búsqueda	02/05/2021
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 10 años
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	dermatitis medicamentosa AND (db:("LILACS") AND type_of_study:("guideline")) AND (year_cluster: [2011 TO 2021]) (mh:(erupciones por medicamentos)) OR (hipersensibilidad a las drogas) AND (adulto) AND ((guía de practica clínica) OR (protocolo)) (erupciones por medicamentos) AND (guía de práctica clínica) AND (year_cluster:[2011 TO 2021])
Referencias obtenidas	5
Referencias sin duplicados	1

Compiladores: Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ)

Tipo de búsqueda	Guías de práctica clínica
Compilador	AHRQ
Plataforma	AHRQ
Fecha de búsqueda	26/04/2021
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 10 años
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	1.search.ahrq.gov/advanced-search?search-leastone=Reactions%2C+Morbiliform+Drug&search-fileformat-search-boolean=1&search-fileformat=application%2Fpdf&search-occurrence=title&search-domain-search-boolean=1&search-domain=www.ahrq.gov 2.search.ahrq.gov/advanced-search?search-leastone=+Drug+erup-tions&search-fileformat-search-boolean=1&search-fileformat=appli-cation%2Fpdf&search-occurrence=title&search-domain-search-boo-lean=1&search-domain=www.ahrq.gov

Estrategia de búsqueda	<p>3. https://search.ahrq.gov/advanced-search?search-leastone=Dermatitis+medicamentosa&search-fileformat-search-boolean=1&search-fileformat=application%2Fpdf&search-occurrence=title&search-domain-search-boolean=1&search-domain=www.ahrq.gov</p> <p>4. https://search.ahrq.gov/advanced-search?search-leastone=Dermatitis%2C+Adverse+Drug+Reaction&search-fileformat-search-boolean=1&search-fileformat=application%2Fpdf&search-occurrence=title&search-domain-search-boolean=1&search-domain=www.ahrq.gov</p> <p>5. https://search.ahrq.gov/advanced-search?search-leastone=Exanthems%2C+Morbilliform&search-fileformat-search-boolean=1&search-fileformat=application%2Fpdf&search-occurrence=title&search-domain-search-boolean=1&search-domain=www.ahrq.gov</p> <p>6. https://search.ahrq.gov/advanced-search?search-leastone=Morbiliform+Exanthems&search-fileformat-search-boolean=1&search-fileformat=application%2Fpdf&search-occurrence=title&search-domain-search-boolean=1&search-domain=www.ahrq.gov</p>
Referencias obtenidas	5
Referencias sin duplicados	5

Compiladores: WHOLIS

Tipo de búsqueda	Guía de práctica clínica, revisión sistemática, ensayo clínico aleatorizado
Compilador	WHOLIS
Plataforma	Biblioteca virtual en salud
Fecha de búsqueda	26/04//2021
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	<p>((("Drug" [Mesh]) AND ("eruptions"[Mesh])) AND ("diagnosis"[Mesh]) OR ((therapeutics)),</p> <p>((("Morbilliform" [Mesh]) AND ("eruption"[Mesh]) AND ("diagnoses"-[Mesh]) OR ((therapeutics)),</p> <p>((("Exanthems" [Mesh]) AND ("maculopapular"[Mesh])) AND ("diagnosis"[Mesh]) OR ((therapeutics))</p>
Referencias obtenidas	0
Referencias sin duplicados	0

Desarrolladores: CMA infodatabase

Tipo de búsqueda	Guía de práctica clínica, revisión sistemática, ensayo clínico aleatorizado
Desarrollador	AMC Joule
Plataforma	CMA infodatabase
Fecha de búsqueda	26/04/2021
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	Drug eruptions Drug Eruption Eruption, Drug Eruptions, Drug Drug Reactions, Morbilliform Morbilliform Drug reactions Reaction, Morbilliform Drug Reactions, Morbilliform Drug Maculopapular Exanthem Exanthem, Maculopapular Exanthems, Maculopapular Maculopapular Exanthems Morbilliform Exanthem Exanthem, Morbilliform Exanthems, Morbilliform Morbilliform Exanthems Maculopapular Drug Eruption Drug Eruption, Maculopapular Drug Eruptions, Maculopapular Eruption, Maculopapular Drug Eruptions, Maculopapular Drug Maculopapular Drug Eruptions
Referencias obtenidas	0
Referencias sin duplicados	0

Desarrolladores: Australian Clinical Practice Guidelines - GPC Australia

Tipo de búsqueda	Guía de práctica clínica, revisión sistemática, ensayo clínico aleatorizado
Desarrollador	GPC Australia
Plataforma	Australian Clinical Practice Guidelines
Fecha de búsqueda	26/04//2021
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	Morbiliform Drug Reaction Drug Reaction, Morbiliform Drug Reactions, Morbiliform Morbiliform Drug reactions Reaction, Morbiliform Drug Reactions, Morbiliform Drug Maculopapular Exanthem Exanthem, Maculopapular Exanthems, Maculopapular Maculopapular Exanthems Morbiliform Exanthem Exanthem, Morbilliform Exanthems, Morbilliform Morbiliform Exanthems Maculopapular Drug Eruption Drug Eruption, Maculopapular Drug Eruptions, Maculopapular Eruption, Maculopapular Drug Eruptions, Maculopapular Drug Maculopapular Drug Eruptions
Referencias obtenidas	0
Referencias sin duplicados	0

Desarrolladores: Guía salud España

Tipo de búsqueda	Guía de práctica clínica, revisión sistemática, ensayo clínico aleatorizado
Desarrollador	Biblioteca de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud (SNS)
Plataforma	Guía salud España
Fecha de búsqueda	26/04//2021
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	<p>Erupciones por drogas, Reacción morbiliforme al fármaco Reacción farmacológica morbiliforme Reacciones farmacológicas morbiliformes Reacciones morbiliformes a medicamentos Reacción, fármaco morbiliforme Reacciones, fármaco morbiliforme Exantema maculopapular Exantema, maculopapular Exantemas, maculopapular Exantemas maculopapulares Exantema morbiliforme Exantema, morbiliforme Exantemas morbiliformes Exantemas morbiliformes Erupción maculopapular del fármaco Erupción farmacológica, maculopapular Erupciones farmacológicas, maculopapulares Erupción, fármaco maculopapular Erupciones, fármaco maculopapular Erupciones maculopapulares de fármacos</p>
Referencias obtenidas	0
Referencias sin duplicados	0

Desarrolladores: Ministerio de Salud y Protección Social (MSPSS)

Tipo de búsqueda	Guía de práctica clínica
Desarrollador	Guías de Práctica Clínica Ministerio de Salud Colombia
Plataforma	MSPSS
Fecha de búsqueda	26/04//2021
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	<p>Erupciones por drogas, Reacción morbiliforme al fármaco Reacción farmacológica morbiliforme Reacciones farmacológicas morbiliformes Reacciones morbiliformes a medicamentos Reacción, fármaco morbiliforme Reacciones, fármaco morbiliforme Exantema maculopapular Exantema, maculopapular Exantemas, maculopapular Exantemas maculopapulares Exantema morbiliforme Exantema, morbiliforme Exantemas morbiliformes Exantemas morbiliformes Erupción maculopapular del fármaco Erupción farmacológica, maculopapular Erupciones farmacológicas, maculopapulares Erupción, fármaco maculopapular Erupciones, fármaco maculopapular Erupciones maculopapulares de fármacos</p>
Referencias obtenidas	0
Referencias sin duplicados	0

Desarrolladores: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE)

Tipo de búsqueda	Guía de práctica clínica, revisión sistemática, ensayo clínico aleatorizado
Desarrollador	National Institute for Health and Care Excellence
Plataforma	NICE
Fecha de búsqueda	26/04//2021
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	Drug Allergy, Morbilliform Drug Reaction Drug Reaction, Morbilliform Drug Reactions, Morbilliform Morbilliform Drug reactions Reaction, Morbilliform Drug Reactions, Morbilliform Drug Maculopapular Exanthem Exanthem, Maculopapular Exanthems, Maculopapular Maculopapular Exanthems Morbilliform Exanthem Exanthem, Morbilliform Exanthems, Morbilliform Morbilliform Exanthems Maculopapular Drug Eruption Drug Eruption, Maculopapular Drug Eruptions, Maculopapular Eruption, Maculopapular Drug Eruptions, Maculopapular Drug Maculopapular Drug Eruptions
Referencias obtenidas	1
Referencias sin duplicados	1

Desarrolladores: Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud (IETS)

Tipo de búsqueda	Guía de práctica clínica, revisión sistemática, ensayo clínico aleatorizado
Desarrollador	Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud
Plataforma	IETS
Fecha de búsqueda	25/04//2021
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	<p>Erupciones por drogas, Reacción morbiliforme al fármaco Reacción farmacológica morbiliforme Reacciones farmacológicas morbiliformes Reacciones morbiliformes a medicamentos Reacción, fármaco morbiliforme Reacciones, fármaco morbiliforme Exantema maculopapular Exantema, maculopapular Exantemas, maculopapular Exantemas maculopapulares Exantema morbiliforme Exantema, morbiliforme Exantemas morbiliformes Exantemas morbiliformes Erupción maculopapular del fármaco Erupción farmacológica, maculopapular Erupciones farmacológicas, maculopapulares Erupción, fármaco maculopapular Erupciones, fármaco maculopapular Erupciones maculopapulares de fármacos</p>
Referencias obtenidas	0
Referencias sin duplicados	0

Desarrolladores: Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)

Tipo de búsqueda	Guía de práctica clínica, revisión sistemática, ensayo clínico aleatorizado
Desarrollador	Guías de Práctica Clínica Gobierno de México
Plataforma	IMSS
Fecha de búsqueda	25/04//2021
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	<p>Erupciones por Drogas, Reacción morbiliforme al fármaco</p> <p>Reacción farmacológica morbiliforme</p> <p>Reacciones farmacológicas morbiliformes</p> <p>Reacciones morbiliformes a medicamentos</p> <p>Reacción, fármaco morbiliforme</p> <p>Reacciones, fármaco morbiliforme</p> <p>Exantema maculopapular</p> <p>Exantema, maculopapular</p> <p>Exantemas, maculopapular</p> <p>Exantemas maculopapulares</p> <p>Exantema morbiliforme</p> <p>Exantema, morbiliforme</p> <p>Exantemas morbiliformes</p> <p>Exantemas morbiliformes</p> <p>Erupción maculopapular del fármaco</p> <p>Erupción farmacológica, maculopapular</p> <p>Erupciones farmacológicas, maculopapulares</p> <p>Erupción, fármaco maculopapular</p> <p>Erupciones, fármaco maculopapular</p> <p>Erupciones maculopapulares de fármacos</p>
Referencias obtenidas	1
Referencias sin duplicados	1

Desarrolladores: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN)

Tipo de búsqueda	Guía de práctica clínica, revisión sistemática, ensayo clínico aleatorizado
Desarrollador	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Plataforma	SIGN
Fecha de búsqueda	25/04//2021
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	Drug eruptions, dermatitis medicamentosa, Drug Allergy, Morbilliform Drug Reaction Drug Reaction, Morbilliform Drug Reactions, Morbilliform Morbilliform Drug reactions Reaction, Morbilliform Drug Reactions, Morbilliform Drug Maculopapular Exanthem Exanthem, Maculopapular Exanthems, Maculopapular Maculopapular Exanthems Morbilliform Exanthem Exanthem, Morbilliform Exanthems, Morbilliform Morbilliform Exanthems Maculopapular Drug Eruption Drug Eruption, Maculopapular Drug Eruptions, Maculopapular Eruption, Maculopapular Drug Eruptions, Maculopapular Drug Maculopapular Drug Eruptions
Referencias obtenidas	1
Referencias sin duplicados	1

Desarrolladores: Organización Panamericana de la Salud (OPS)

Tipo de búsqueda	Guía de práctica clínica, revisión sistemática, ensayo clínico aleatorizado
Desarrollador	Organización Panamericana de la Salud
Plataforma	OPS/PAHO
Fecha de búsqueda	25/04//2021
Rango de fecha de búsqueda	Ninguno
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	<p>Erupciones por Drogas, Reacción morbiliforme al fármaco Reacción farmacológica morbiliforme Reacciones farmacológicas morbiliformes Reacciones morbiliformes a medicamentos Reacción, fármaco morbiliforme Reacciones, fármaco morbiliforme Exantema maculopapular Exantema, maculopapular Exantemas, maculopapular Exantemas maculopapulares Exantema morbiliforme Exantema, morbiliforme Exantemas morbiliformes Exantemas morbiliformes Erupción maculopapular del fármaco Erupción farmacológica, maculopapular Erupciones farmacológicas, maculopapulares Erupción, fármaco maculopapular Erupciones, fármaco maculopapular Erupciones maculopapulares de fármacos</p>
Referencias obtenidas	0
Referencias sin duplicados	0

Desarrolladores: Australian Clinical Practice Guidelines - GPC Australia

Tipo de búsqueda	Guía de práctica clínica, revisión sistemática, ensayo clínico aleatorizado
Desarrollador	Australian Clinical Practice Guidelines
Plataforma	GPC Australia
Fecha de búsqueda	25/04//2021
Rango de fecha de búsqueda	02/05/2021
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	Drug eruptions, dermatitis medicamentosa, Drug Allergy, Morbiliform Drug Reaction Drug Reaction, Morbiliform Drug Reactions, Morbiliform Morbiliform Drug reactions Reaction, Morbiliform Drug Reactions, Morbiliform Drug Maculopapular Exanthem Exanthem, Maculopapular Exanthems, Maculopapular Maculopapular Exanthems Morbiliform Exanthem Exanthem, Morbilliform Exanthems, Morbilliform Morbiliform Exanthems Maculopapular Drug Eruption Drug Eruption, Maculopapular Drug Eruptions, Maculopapular Eruption, Maculopapular Drug Eruptions, Maculopapular Drug Maculopapular Drug Eruptions
Referencias obtenidas	0
Referencias sin duplicados	0

Desarrolladores: Organización Mundial de la Salud (OMS)

Tipo de búsqueda	Guía de práctica clínica, revisión sistemática, ensayo clínico aleatorizado
Desarrollador	OMS
Plataforma	OMS
Fecha de búsqueda	25/04//2021
Rango de fecha de búsqueda	02/05/2021
Restricciones de lenguaje	Ninguno
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	<p>Drug eruptions, dermatitis medicamentosa, Drug Allergy, Morbilliform Drug Reaction</p> <p>Drug Reaction, Morbilliform</p> <p>Drug Reactions, Morbilliform</p> <p>Morbilliform Drug reactions</p> <p>Reaction, Morbilliform Drug</p> <p>Reactions, Morbilliform Drug</p> <p>Maculopapular Exanthem</p> <p>Exanthem, Maculopapular</p> <p>Exanthems, Maculopapular</p> <p>Maculopapular Exanthems</p> <p>Morbilliform Exanthem</p> <p>Exanthem, Morbilliform</p> <p>Exanthems, Morbilliform</p> <p>Morbilliform Exanthems</p> <p>Maculopapular Drug Eruption</p> <p>Drug Eruption, Maculopapular</p> <p>Drug Eruptions, Maculopapular</p> <p>Eruption, Maculopapular Drug</p> <p>Eruptions, Maculopapular Drug</p> <p>Maculopapular Drug Eruptions</p> <p>((("Drug" [Mesh]) AND ("Eruptions" [Mesh])) OR ((("Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms"))OR (((" steven Johnson"))AND ("diagnosis"[Mesh]) OR ((therapeutics)), (((("Morbilliform" [Mesh]) AND ("eruption" [Mesh])) AND ("diagnoses" [Mesh]), (((("Exanthems" [Mesh]) AND ("maculopapular" [Mesh])) AND ("diagnosis" [Mesh]) OR ((therapeutics)) AND ("Guidelines" [Mesh]) OR ((clinical practice Guidelines))</p>
Referencias obtenidas	0
Referencias sin duplicados	0

Desarrolladores: Epistemonikos Foundation

Tipo de búsqueda	Guías de práctica clínica
Desarrollador	Epistemonikos Foundation
Plataforma	Epistemonikos Foundation
Fecha de búsqueda	25/04/2021
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 10 años
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	drug reactions, Maculopapular Drug Eruptions, Eruptions, Maculopapular Drug, Eruption, Maculopapular Drug, Drug Eruptions, Maculopapular, Drug Eruption, Maculopapular, Maculopapular Drug Eruption, Morbilliform Exanthems, Exanthems, Morbilliform, Exanthem, Morbilliform, Morbilliform Exanthem, Maculopapular Exanthems
Referencias obtenidas	4
Referencias sin duplicados	4

Desarrolladores: Asocolderma

Tipo de búsqueda	Guías de práctica clínica
Desarrollador	Asocolderma
Plataforma	Asociación Colombiana de Dermatología y cirugía dermatológica
Fecha de búsqueda	25/04/2021
Rango de fecha de búsqueda	Últimos 10 años
Restricciones de lenguaje	Ninguna
Otros límites	Ninguno
Estrategia de búsqueda	Reacciones medicamentosas, reacciones adversas por medicamentos, Toxicodermia.
Referencias obtenidas	1
Referencias sin duplicados	1

REFERENCIAS

1. Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, AGREE Next Steps Consortium. The AGREE Reporting Checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. *BMJ*. 2016;i1152.
2. Creamer D, Walsh SA, Dziejwski P, Exton LS, Lee HY, Dart JKG, et al. UK guidelines for the management of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults 2016 (print summary Full guidelines available at <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2016.01.034>). *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2016;69(6):736-741.
3. United Kingdom. National Clinical Guideline Centre (UK). *Drug Allergy: Diagnosis and Management of Drug Allergy in Adults, Children and Young People*. London: NICE; 2014.
4. Mexico. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). *Diagnóstico y Tratamiento del Síndrome de Stevens-Johnson/Necrósis Epidérmica Tóxica - GPC-IMSS-398-10*. Mexico D. F.: IMSS; 2011.
5. Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, Alamar R, Barranco R, Blanca-López N, et al. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(4):229-253.
6. Pedraza-Sánchez R, González Jaramillo LE. Metodología de investigación y lectura crítica de estudios: Metodología de calificación y resumen de las opiniones dentro de consensos formales. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2009;38(4):777-785.
7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097.
8. Scotland. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). *SIGN 50: A guideline developers' handbook*. Edinburg: SIGN; 2008.
9. Aguayo-Albasini JL, Flores-Pastor B, Soria-Aledo V. Sistema GRADE: clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de la recomendación. *Cirugía Española*. 2014;92(2):82-88.
10. Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64(4):401-406.
11. Shekelle PG, Wolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines. Developing guidelines. *BMJ*. 1999;318(7183):593-596.
12. Barrera-Cruz A, Viniestra-Osorio A, Valenzuela-Flores AA, Torres-Arreola LP, Dávila-Torres J. Metodología para el desarrollo y la actualización de guías de práctica clínica: estado actual. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54(1):78-91.

13. World Health Organization (WHO). *Management Sciences. Comités de farmacoterapia - Guía práctica 5*. Geneva: WHO; 2003.
14. Ordóñez-Rubiano EG, Moreno-Castro P, Pineda-Parra A, Mora-Maldonado L, Peña-Segovia A, Olivella-Montaña MC, et al. Neuroanatomía funcional de la escala de coma de Glasgow. *Revista Argentina de Neurocirugía*. 2019;33(2):91-99.
15. Domínguez-Domínguez C, Briceño-Bonilla JV, Marín-Buitrago C, Calderón-Ospina CA. Síndrome de Stevens-Johnson asociado a fenitoína en una paciente colombiana con síndrome convulsivo focal. *Médicas UIS*. 2012;25(2):155-162.
16. Noe MH, Rosenbach M, Hubbard RA, Mostaghimi A, Cardones AR, Chen JK, et al. Development and Validation of a Risk Prediction Model for In-Hospital Mortality Among Patients with Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis—ABCD-10. *JAMA Dermatol*. 2019;155(4):448-454.
17. Silva-Tirado MP. Síndrome DRESS. *Med Int Méx*. 2019;35(2):325-331.
18. Álvaro-Vásquez J, Río CBD, Maya-Aranda SE, Espinosa-Tavitas M. Pustulosis exantemática generalizada aguda inducida por ceftriaxona. *Med Cutan Iber Lat Am*. 2016;44(3):216-220.
19. Levey AS. Defining AKD: The Spectrum of AKI, AKD, and CKD. *Nephron*. 2022;146(3):302-305.
20. Gorostidi M, Santamaría R, Alcázar R, Fernández-Fresnedo G, Galcerán JM, Goicoechea M, et al. Documento de la Sociedad Española de Nefrología sobre las guías KDIGO para la evaluación y el tratamiento de la enfermedad renal crónica. *Nefrología*. 2014;34(3):273-424.



ÍNDICE ANALÍTICO

A

alta hospitalaria, 45, 47, 53, 59
criterios de, 45, 53, 59

B

biopsia, 39, 41, 57, 61-63, 106

C

compromiso ocular, 46, 47

D

diagrama de flujo, 29, 32, 33, 35, 36, 38, 39, 41, 43, 49, 51, 56, 58, 62, 67, 71, 79, 93-95

M

medicamento, 36-38
 exposición a, 36, 37, 79
mortalidad, 20, 39, 41, 45, 62, 105
 evaluación del pronóstico de, 41, 62

O

órganos blanco, 42, 45, 46, 50, 53, 54, 57, 58, 63
 abordaje de compromiso de, 46
 tratamiento específico de, 54

P

pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), 20, 21, 35, 36, 38, 56-63, 79, 96, 107
 signos clínicos de, 36, 38
 tratamiento específico de, 57, 61

R

reacción cutánea, 37, 41, 79
 adversa a medicamentos, 79
 adversas a medicamentos severa, 35-37, 39, 40-42, 44, 52, 57, 59, 62, 63, 79

S

Stevens-Johnson (SSJ), 20, 21, 35, 36, 38-42, 44-46, 49, 62, 63, 80, 96, 105
 tratamiento específico, 42, 44

T

tratamiento, 20, 21, 25, 26, 29, 30-32, 35, 36, 39, 41-44, 46, 47, 49-63, 71, 75, 89-94, 96, 100, 103, 108
 inicial, 44, 52, 59
 integral en la Unidad de Cuidado Intensivo (UCI), 40, 42, 46, 50, 53, 58, 60
 de mucosas, 46

U

unidad de cuidado crítico, 32, 40, 95, 96
 ingreso a, 25, 39, 40, 50, 52, 58, 63
 hospitalización en, 25, 39, 40, 63

Este libro fue digitalizado
por el Centro Editorial
de la Facultad de Medicina en abril de 2023.
Universidad Nacional de Colombia,
patrimonio de todos los colombianos.
Bogotá, D. C., Colombia