

FALTA PAGINA

No. 29



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

11212



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"

18
29.

T E S I S

**ERITEMA PIGMENTADO FIJO. MEDICAMENTO
CAUSAL MAS COMUN Y LOCALIZACIONES MAS
FRECUENTES.**

264103

**PARA OBTENER EL TITULO DE POSGRADO DE
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA**

P R E S E N T A :

DRA. PATRICIA JUDITH MENDEZ COTERO



MEXICO, D.F.

1998

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

**ERITEMA PIGMENTADO FIJO. MEDICAMENTO
CAUSAL MÁS COMUN Y LOCALIZACIONES MAS
FRECIENTES**

[Handwritten signature]

DR. LUCIANO DOMINGUEZ SOTO
Jefe del departamento de Dermatología

**HOSPITAL GENERAL
"DR. MANUEL GEA GONZALEZ"
DIRECCION DE ENSEÑANZA**

DR. HECTOR VILLARREAL VELARDE
Director de Enseñanza

[Handwritten signature]
DRA. MA. TERESA VELASCO MENEZ
Subdirector de Enseñanza

**HOSPITAL GENERAL
DR. MANUEL GEA GONZALEZ
SUBDIRECCION
DE ENSEÑANZA**

[Handwritten signature]
DRA. DOLORES SAAVEDRA ONTIVEROS
Subdirector de Investigación

DRA. PATRICIA JUDITH MENDEZ COTERO
Médico residente de tercer año de Dermatología

[Handwritten signature]
DRA. MA. ELISA VEGA MEMIJE
Asesora de Tesis.

**FACULTAD
DE MEDICINA
SERVICIO
DE POSGRADO
P.R.**

INDICE

Agradecimientos	2
Antecedentes	4
Planteamiento del problema	16
Objetivos	16
Material y método	17
Resultados	18
Discusión	20
Conclusiones	23
Bibliografía	25
Anexo 1	30
Anexo 2	32
Anexo 3	33
Gráfica 1	34
Gráfica 2	35
Tabla 1	36
Tabla 2	37
Tabla 3	38
Tabla 4	38

AGRADECIMIENTOS

En la vida hay retos que vencer y metas que superar, así como sueños que realizar. Todo esto lo logramos gracias al apoyo que nos brindan todos nuestros seres queridos, como lo son nuestros maestros, que sin su ayuda y conocimiento no lo podríamos conseguir, y no sólo nuestros maestros universitarios o de posgrado sino todos aquellos que nos han dejado alguna enseñanza; desde los que nos enseñaron los colores, nuestras primeras letras, hasta los que nos dieron conocimientos especializados de medicina y dermatología. A todos ellos mis más sinceros agradecimientos por estar en mi camino o permitirme en el suyo. Quiero agradecer a mis maestros los doctores Luciano Domínguez, Ma. Teresa Hojyo, Roberto Arenas, Roberto Cortes, Leticia Boeta, Judith Domínguez, Fernando De la Barreda, Dr. Adalberto Mosqueda por compartir conmigo sus conocimientos y experiencias; pero en especial a la Dra. Ma. Elisa Vega por fomentar en mí este cariño a la dermatología. Su amor a esta profesión fue un gran estímulo para decidir mi vida profesional.

Por otro lado, un pilar fundamental en mi vida han sido mis papás y hermanos en quienes siempre he encontrado un apoyo incondicional y que gracias a ellos soy el ser humano que soy, por lo que quiero agradecer sus enseñanzas, sus principios y todo el amor que siempre me han dado, ya que no se puede forjar un futuro sin la ayuda de nuestros padres que desde pequeños nos enseñan a luchar por nuestros ideales y nuestros sueños brindándonos todo lo necesario para poder realizarlo.

Otra parte muy importante son todas aquellas personas que siempre han estado cerca y que de una u otra forma me han dado apoyo en el momento que más lo he necesitado. Y en especial a una persona que sin estar, siempre ha estado a mi lado.

Doy gracias a Dios que me ha ayudado a mantenerme en los momentos más difíciles dándome fortaleza para continuar y porque siempre ha estado conmigo.

ANTECEDENTES

El eritema pigmentado fijo, también llamado reacción fija a drogas o antipirínides de Brocq, es una reacción de tipo medicamentoso que fue descrita por Bours¹ en 1889, al observar una erupción ardorosa en los labios y lengua de una paciente que había ingerido antipirina y que al curar dejaba una delimitada hiperpigmentación residual. Unos meses más tarde, en 1890, Sir Jonathan Hutchinson² describe una erupción fija en el dorso de los dedos y manos de un paciente que había recibido hidrato de cloral. Posteriormente Short³, en 1892, Childe⁴ en 1893 y Archer⁵ en 1893, observan lesiones inflamatorias similares, ocurridas a la administración de antipirina. En 1894, Brocq⁶, emplea el término de erythematous pigmented fixed eruptions, para describir las lesiones de tres pacientes tras la administración de antipirina. Goldemberg y Chargin⁷ en 1919 publican un caso similar ocasionado por arsfenamina al que designan dermatitis medicamentosa con pigmentación, no siendo esta dominación tan afortunada como la de Brocq que se utiliza hasta la fecha. Es un cuadro cutáneo de origen medicamentoso en el 85 al 100% de los casos⁸. Puede ser producida por múltiples fármacos,

entre los más clásicos encontramos la antipirina, la fenofaleína, los barbitúricos, las sulfonamidas, las tetraciclinas, los antiinflamatorios no esteroideos; aunque existe un pequeño porcentaje en el que no aparecen antecedentes farmacológicos y que varios autores los asocian a la ingestión de diversas leguminosas (lentejas), frutas (ciruelas), sustancias aditivas y preservativas como la sacarina y la quinina, a determinados colorantes de las cápsulas de los medicamentos⁹, e incluso a la exposición de radiaciones ultravioleta, exanthema fixum due to uv radiation¹⁰. También se menciona este tipo de dermatosis secundaria a la inhalación de pirolisado de heroína, vapores de metacualona y de pirazolonas¹¹. aunque hay casos de fármacos que se consideran que no dan reacciones medicamentosas como la papaverina que utilizan en urología para tratar casos de impotencia. Caso reportado por Kent y cols.¹² en 1994; que presentó lesiones a nivel de glánde y como en otros casos el paciente se autorealizó una prueba de reto corroborando la asociación de las lesiones y este medicamento.

Esta entidad puede ser localizada o diseminada, afecta mucosa oral y genital, se caracteriza por manchas eritematosas que pueden

acompañarse de vesículas y ampollas¹³. Involuciona en forma espontánea y dejan pigmentación residual azul grisácea. Suelen cursar con prurito y dolor tipo ardoroso moderado, generalmente proporcional a la intensidad de los cambios inflamatorios, y de mayor severidad en los casos recidivantes. No suelen cursar con sintomatología sistémica. Amir y cols.¹⁴ publicaron dos casos de erupción fija a drogas en dos niños por cotrimazol, que cursaron con inflamación severa del pene, retención de orina y disuria. Se observan varias formas clínicas además de la clásica de placas asimétricas. En algunas ocasiones cuando se administra el medicamento reiteradamente puede aparecer un exantema fijo ampollar diseminado, que por su extensión se debe realizar el diagnóstico diferencial con necrólisis epidérmica tóxica o síndrome de Lyell¹⁵, pero en este existe una sintomatología sistémica grave y hay afección de los párpados, conjuntivas, boca y genitales con signo de Nikolsky positivo en las áreas de piel eritematosa. También ha sido descrita una forma *minor* o frustra que cursa con eritema mínimo y prurito ardoroso recidivante, hay hiperpigmentación residual y suele localizarse en las palmas o plantas, al parecer a consecuencia de las características anatomohistológicas (por el estrato lucido y mayor

grosor de la capa córnea) de estas localizaciones cutáneas, o de una forma de expresión frustra de la enfermedad.

Shelley y cols.¹⁶ han descrito un patrón reactivo, describe 3 casos en los que se observa un patrón de placas eritematosas simétricas no pigmentadas, que con la readministración del fármaco causal recurren en la misma área al igual que la forma clásica.

Sigal-Nahum y cols.¹⁷, presentaron un caso de erupción fija lineal por administración parenteral de cefazolina, que apareció en las extremidades inferiores con un patrón lineal, de distribución neural o siguiendo las líneas de Blaschko. La característica principal de esta enfermedad es que se manifiesta siempre en el mismo sitio cada vez que el fármaco es administrado. La morfología es tan característica que el diagnóstico es clínico, cuando se efectúa el estudio histopatológico es para hacer diagnóstico diferencial con otras entidades pigmentadas tan frecuentes en nuestro medio como el liquen plano pigmentado y dermatitis por fotocontacto entre otras.

Ocupa el 25% de las dermatosis medicamentosas y predomina en el sexo femenino en una relación 2:1¹⁸. Esta dermatosis ha sido estudiada

desde hace muchos años sin haber podido entender el mecanismo de como es que se produce este tipo de reacción, ya que hay una memoria inmunológica que hace que la reacción se repita en el sitio previamente afectado, aunque en contactos posteriores al fármaco la reacción se puede hacer más diseminada. Basado en estudios previos se propone que el medicamento en la circulación puede actuar como un hapteno y unirse a componentes proteicos o receptores celulares de la dermis profunda. Este complejo fármaco-proteína es detectado, procesado y presentado a los linfocitos por las células de Langerhans de la misma forma como ocurre en la dermatitis por contacto alérgica. Los linfocitos son posteriormente estimulados, produciendo linfoquinas que eventualmente pueden causar inflamación y daño a las células en la capa basal¹⁹. Además de la activación de los linfocitos, los pacientes que presentan este tipo de reacción tienen una causa vascular para que las lesiones aparezcan en ciertas localizaciones²⁰, aunque según el estudio de Derbes²¹, algunas lesiones tienen tendencia a surgir en aquellos lugares del tegumento que han sufrido lesiones o traumas locales previos, tales como picaduras de insectos, cicatrices de lesiones de herpes zoster, o zonas de piel afectadas por procesos inflamatorios previos, sugiriendo un mecanismo de fenómeno de

Koebner-like. En otros estudios se correlacionan algunas reacciones medicamentosas con fenotipos específicos de HLA, como ejemplo tenemos que Roujeau y cols²². encontraron una mayor frecuencia de antígenos de HLA-B12 en la necrólisis epidérmica tóxica. Los fenotipos A29, B12 y DR7 son particularmente comunes en pacientes cuya necrólisis epidérmica tóxica es causada por sulfonamidas.

Otro estudio realizado por Chan y Tan²³ encontró una fuerte asociación entre las erupciones medicamentosas causadas por alopurinol y fenotipos A33 y B17/B58.

En el estudio de Detwiler, Carson y cols²⁴. realizado con 36 pacientes con eritema pigmentado fijo una frecuencia significativamente alta de antígenos B22 y Cw1 con respecto a su grupo control y suponen que el incremento en la frecuencia de Cw1 y Cw3 probablemente sea causado por un desequilibrio en la unión entre estos antígenos y el B22 en personas de raza blanca²⁵. Pero no sustentan ninguna asociación significativa entre este tipo de reacción medicamentosa y antígenos clase II del complejo mayor de histocompatibilidad. Es posible que

moléculas clase I del complejo mayor de histocompatibilidad sean capaces de causar una reacción directa con ciertos fármacos.

Suzuki²⁶ sugiere la presencia de sustancias transportadoras en las áreas afectadas que se combinan con el medicamento en la circulación para formar un antígeno completo conduciendo a la localización de las lesiones. Probablemente diferentes partes del cuerpo tienen sustancias acarreadoras específicas para un fármaco en particular o una sustancia química.

Trankappan²⁷ en su estudio realizado con 113 pacientes menciona que dependiendo del medicamento utilizado es la localización donde aparecen las lesiones, observó que la máxima incidencia se encontró a la edad de 21 y 30 años, en el 61% de los pacientes encontró lesiones múltiples, y únicas en el 38%. La combinación de trimetoprim con sulfametoxazol fue la causa más frecuente de esta patología, afectando sobre todo labios 90.9%, tronco y extremidades en el 89% y genitales en el 20%, seguido de la tetraciclina con el 15.95%, afectando genitales en el 100%, la fenilbutazona y oxifenbutazona afectaron al 14.2% de los

pacientes siendo los sitios lesionados labios, genitales, otras mucosas, tronco y extremidades; el metamizol afectó únicamente tronco y extremidades, y el acetaminofén tuvo afección en tronco, extremidades así como labios. El ácido acetilsalicílico afectó sobre todo tronco y extremidades. Como podemos percatarnos, los analgésicos no esteroideos donde entran los antipiréticos, tienden a afectar sobre todo tronco y extremidades. Se corroboró con prueba de reto tanto por el paciente como por el médico y en algunos casos realizando una biopsia para confirmar el diagnóstico. La prueba de reto, se realizó de la siguiente manera: se les daba un décimo de la dosis ingerida previamente y se observaba alguna reacción, posteriormente si no era positiva se daba un cuarto, la mitad o toda la dosis del medicamento con un intervalo de 24 horas entre cada una.

Según el resultado de este trabajo los labios son afectados por las pirazonas, sulfadiazina, tiacetazona; el glande por tetraciclinas, pirazonas y tiacetazona; el tronco y las extremidades por el acetaminofén, aspirina, dipirona y sulfadiazina; el tronco, extremidades, labios y mucosas afectada por trimetoprim/ sulfametoxazol, pirazonas, tiacetazona y levamizol.

Brown²⁸ en su estudio realizado con 254 pacientes que tuvieron reacción a dapsona no vio un solo caso que afectara región genital. Se han reportado dos casos de reacción a jarabe para la tos: uno reportado por Stephen²⁹ que fue secundario a hidroclohidrato de pseudoefedrina, este paciente fue positivo a la prueba de reto que el mismo se provocó, presentando lesiones en el mismo sitio que en la primera ocasión (tórax anterior, región esternal) y otro por Dwyer³⁰ que fue secundario a hidroclohidrato de difenhidramina también en jarabe para la tos, este paciente presentaba lesiones en extremidades.

Histologicamente encontramos que es una variante del eritema multiforme, los cambios más notorios suceden durante la fase activa de la enfermedad, localizándose en la epidermis y en la dermis superior^{31,32}. En epidermis encontramos queratinocitos disqueratósicos dispersos con citoplasma eosinófilo y núcleos picnóticos (cuerpos de Civatte), ampollas subepidérmicas por necrosis colicuativa extensa. Degeneración de la capa basal con incontinencia del pigmento por lo que encontramos melanófagos en la dermis superficial. En el centro de la lesión puede existir exocitosis con edema intra e intercelular. En la

dermis superior suele observarse marcado edema, dilatación vascular e infiltrado perivascular de células inflamatorias mixtas (linfocitos, leucocitos polimorfonucleares, histiocitos y mastocitos). Las lesiones ampolares pueden formarse a expensas de dos componentes, uno por la ampolla intraepidérmica, que resulta del edema intra e intercelular y otro por la ampolla subepidérmica, que resulta del edema de la dermis papilar. En el contenido de las ampollas se encuentran polimorfonucleares, linfocitos, eritrocitos y restos de queratinocitos de la capa basal. En la fase tardía, se observa un discreto infiltrado linfohistiocitario y acúmulos considerables de melanina en la dermis superior, especialmente dentro de los macrófagos, siendo esta "incontinencia pigmenti" un rasgo característico de esta entidad, que corresponde clínicamente con la hiperpigmentación residual.

Estudios con inmunofluorescencia han demostrado la presencia de IgG y complemento en los espacios intercelulares de la epidermis afectada en los casos inducidos por fenoftaleína³³. También han sido descritos depósitos de fibrina en la unión dermoepidérmica de las áreas lesionadas³⁴. Aunque estos hallazgos no son específicos de esta patología.

Los estudios ultraestructurales se ha observado en la fase aguda una disminución del tamaño nuclear asociado con una prominencia nucleolar y un incremento de los ribosomas celulares en los queratinocitos basales y suprabasales. Los cambios más tardíos incluyen un engrosamiento de los tonofilamentos, una alteración de los organelos citoplasmáticos y un marcado incremento del número de melanosomas. También se observan cuerpos disqueratósicos y desmosomas dentro de los macrófagos^{35,36}.

De los estudios realizados en nuestro país se encuentra el realizado en un hospital general de Irapuato por la Dra. Serrano³⁷, en el que observó que el eritema pigmentado fijo ocupa el segundo lugar de las reacciones medicamentosas con un 21.3% ocupando el mismo lugar en los casos en niños. Y en el de Salazar y cols.³⁸ en el que se encontró que ocupa el cuarto lugar con un 13.01% y siendo los medicamentos causales más comúnmente las pirazolonas (15 pacientes), sulfas (4), ácido acetilsalicílico, metildopa y naproxén con un caso respectivamente.

El artículo en el que se baso este estudio es el realizado por Thankappan y Jacob Zachariah²⁷ Por consiguiente se planteo la pregunta de cual era el fármaco que causaba más frecuentemente este tipo de reacción y su localización clínica en los pacientes que asistieron a la consulta de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González. La mayoría de los reportes de la literatura son casos aislados asociados a algún medicamento por lo que se propuso estudiar las características de la dermatosis y si era posible estrapolar a nuestra población y si había diferencias en cuanto a raza e idiosincrasia, definiendo esta como una respuesta cualitativamente anormal e imprevisible a un medicamento por un determinado tipo de personas sin intervención de factores inmunológicos. y por lo tanto determinar el medicamento desencadenante más frecuente y su localización clínica.

MATERIAL Y METODO

Fue un estudio descriptivo, abierto, observacional, con una fase retrospectivo y otra prospectiva y transversal.

Se recopilaron los datos de expedientes clínicos de 1990 a 1995 y los pacientes que acudieron con este diagnóstico de 1996 a 1997.

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico clínico o histopatológico de eritema pigmentado fijo.

Entre las variables tenemos sexo, edad, medicamento ingerido, tiempo de evolución, historia de reacción medicamentosa previa y sitio anatómico afectado.

Toda la información se vació en el formato del anexo 3.

RESULTADOS

Para la validación de datos se utilizó estadística descriptiva: media, mediana, moda, desviación estándar (\pm SD), proporciones y rangos.

Se estudiaron 67 pacientes, 30 del sexo masculino y 37 femenino. 39 en forma retrospectiva y 28 prospectivos. Teniendo un rango de edad de 4 a 81 años con un promedio de 33.15 ± 18.48 SD (ver gráfica 1), el error estándar fue de 2.26 y una mediana 28. La relación entre sexo fue mujer:hombre de 1.23:1. Las lesiones fueron localizadas en 31 pacientes (46.26%) y diseminadas en 36 (53.73%). El fármaco causal más común (ver gráfica. 2), fue trimetoprim con sulfametoxazol en 24 pacientes (35.82%) seguido de 3 casos de tetraciclina y 3 de metamizol, correspondiendo a un 4.47% respectivamente, 18 pacientes desconocían el fármaco ingerido (26.86%) y otros medicamentos constituyeron el 28.35% (ver tabla 1).

En cuanto a su evolución clínica, solo 54 pacientes proporcionaron datos acerca del inicio de su primer cuadro, esto tuvo un rango entre 3

días y 60 meses con una media de 10 meses, y cuyo promedio fue de 13.4 ± 2.11 meses (SD).

De los pacientes que tenían antecedentes de alguna reacción medicamentosa fueron 11 y la mayor parte fue a penicilinas (ver tabla 2).

En cuanto a la localización más frecuente dependiendo del medicamento podemos observar que el trimetoprim con sulfametoxazol afecto más frecuentemente tronco (20%), extremidades superiores (18.18%), extremidades inferiores y cabeza con un 12.72% respectivamente; las tetraciclinas afectando cuello y extremidades superiores con un 33.33% respectivamente, el metimazol en tórax, abdomen, extremidades superiores e inferiores con un 20% respectivamente (ver tabla 3).

Por otro lado las lesiones encontradas con más frecuencia fueron máculas hiperpigmentadas en 46 casos, eritema en 27, placas 19, escamas 16 y ampollas en 9 (ver tabla 4).

DISCUSIÓN

Como se puede observar en este trabajo el promedio de edad fue similar a la reportada por el estudio de Trankappan y cols., la cual oscilo entre los 20 y 30 años, siendo en el presente estudio de 33.15 años. Por otro lado se observó que la forma localizada se presentó en el 39% de los pacientes del estudio ya mencionado, mientras que en este trabajo fue de 46.26% una diferencia que se encontró es el hecho de que la forma diseminada se reporto en un 61% de sus pacientes y en el 53.73% de los pacientes de este estudio.

Un dato que llama la atención es que la mayoría de los pacientes (54 pacientes que equivale al 80.59%) ignoraban el tiempo de evolución que presentaban desde el inicio de su dermatosis y de los que proporcionaron este dato vemos que el tiempo tuvo una fluctuación entre 3 días hasta 60 meses con una media de 10 meses. Probablemente esto se debe a la escasa educación médica de nuestra población que a lesiones "mínimas" no le dan importancia, ni consultan, salvo cuando es repetitivo u ocasiona molestias.

En cuanto a la localización de las lesiones no se observó una diferencia importante como en el trabajo de Trankappan y cols. en su estudio reportan que el trimetoprim/sulfametoxazol afectó labios en un 90%, tórax y extremidades en un 89% y genitales en el 20% a diferencia de este estudio donde se observó una afección de tórax en el 20%, seguido de las extremidades superiores por un 18.18% teniendo una afección del 10.9% a nivel de labios incluyendo región perioral, así como del 9.09% a nivel de mucosa genital. En su estudio tuvieron una afección a nivel genital del 100% por el uso de tetraciclinas sin embargo los pacientes de este estudio no mostraron afección a este nivel, siendo las áreas más afectadas, por este fármaco, el cuello y extremidades superiores en un 33.33% en ambos casos. Se considera que no es posible concluir que la localización de las lesiones sea útil o relevante para orientarnos sobre el fármaco ingerido por el paciente. Lo que sí se puede traspolar de la literatura, es la frecuencia con la que ciertos fármacos producen este tipo de reacción ya que se reporta que el agente causal más frecuente es el trimetoprim con sulfametoxazol, presentándose esta dermatosis con otros medicamentos en forma esporádica.

En nuestro medio no es de extrañar que sea el trimetoprim/sulfametoxazol la causa más frecuente de esta dermatosis, ya que el uso del medicamento es indiscriminado por su bajo costo y su eficacia en problemas infecciosos así como su accesibilidad para adquirirlo.

CONCLUSIONES

Los datos del estudio sugieren que el diagnóstico del eritema pigmentado fijo es esencialmente clínico, la mayoría de los pacientes no requiere de la realización de biopsia para corroborar el diagnóstico, lo que es importante es la realización de un interrogatorio exhaustivo para investigar el medicamento causal, aunque se podría pensar en el trimetoprim con sulfametoxazol como primera alternativa por la frecuencia de presentación tanto en la literatura como en el presente estudio, seguido de las tetraciclinas.

No se puede concluir que haya una correlación directa o significativa entre el fármaco ingerido y la localización de las lesiones. Lo encontrado en este estudio no se puede extrapolar con lo referido en la literatura.

Es importante dar a conocer este tipo de reacción medicamentosa a médicos de otras especialidades fuera de la dermatología, para que se tome en cuenta dentro de los diagnósticos diferenciales de reacciones

medicamentosas ya que es una entidad poco conocida y comúnmente se realizan diagnósticos equivocados.

BIBLIOGRAFIA

1. Bourns DCG. Unusual effects of antipyrine. Br Med J 1889;2 : 818-820.
2. Hutchinson J. Eruptions caused by cloral. En: London J, Churchill A, eds Archives of surgery. Londres, J & A Churchill, 1800;1.
3. Short TS. A case of antipyrine poisoning. Br Med J 1892;1: 1.253-1.254
4. Childe CP. Rash caused by taking antipyrine. Br Med J 1893;2:944
5. Archer EG. Antipyrine rash. Br Med J 1893;2:1.087
6. Brocq L. Eruption erythemato-pigmentée fixe due á l'antipyrine. Ann Dermatol Venereol 1894;5:308-313.
7. Golbenberg H, Chargin L. Dermatitis medicamentosa (arsphenamin) with pigmentation. J Cutan Dis 1919;37: 622-623.
8. Frias JF, PozoT. Erupciones cutáneas por fármacos. Servicio de dermatología Hospital provincial de Madrid. Laboratorio Essex (España), afiliada a Schering Corp. EE.UU.1985; 72-73
9. Bruinsma, W. A guide to drug eruption. The file of adverse reactions to the skin, (3ª edit). De Zwaluw P.O. Box 21, Oosthznizen Pays Bas, 1982; 63-65.
10. Langeland L. Exanthema fixum due to ultraviolet radiation. Acta Derm Venereol 1983; 62: 169-171.

11. Vanuytrecht Henderickx D, Bourgeois M, Marien K, et al. Occupational fixed eruption by inhalation of pyrazolones. *Contact Dermatitis* 1986; 14: 115.2
12. Kent A, Kirby, et al. Fixed drug eruption to papaverine. *Urology* 1994; 43 (6): 886-887.
13. Ballester A. Erupción fija por fármacos. *Piel* 1989; 4 (10): 471-480.
14. Amir J, Shuper A, Varsano I, et al. Fixed drug eruption of the penis due to co-trimoxazole. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 41-42.
15. Baird BJ, De Villez RL. Bullous fixed drug eruption simulacre epidermal necrolysis toxic. *Int J Dermatol* 1988; 27:170-74.
16. Shelley WB, Shelley ED. Non pigmenting fixed drug eruption as a distinctive reaction pattern: examples caused by sensitivity to pseudoephedrine hydrochloride and tetrahydrozoline. *J Am Dermatol* 1987; 17:403-407.
17. Sigal Nahum M, Konqui A, Gaulier A, et al. Lineal fixed drug eruption. *Br J Dermatol* 1988; 118: 849-858.
18. Kuokkanen. *Acta Allergol* 1972; 24: 407.
19. Pasricha JS. Drug causing fixed eruptions. *Br J Dermatol* 1978; 100: 183.

20. Kivity MD. Fixed drug eruption to multiple drugs: clinical and laboratory investigation. *Int J Dermatol* 1991; 30: 149-151.
21. Derbes VJ. The fixed eruption. *JAMA* 1964; 190: 765-766.
22. Rojeau JC, Huynh TN, Bracq C, et al. Genetic susceptibility to toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1987; 123: 1171-1173.
23. Chan SH, Tan T. HLA and allopurinol drug eruption. *Dermatologica* 1989; 179: 32-33.
24. Detwiler S, Carson J, Woosley J, et al. Genetic susceptibility to fixed drug eruption: evidence for a link with HLA-B22. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 54-60.
25. Konoeda Y, Park MS, Barbetti A, et al. Antigen report: HLA-Bw54, HLA-Bw55, HLA-Bw56. In: Albert DE, Baver MP, Wr Mayr, eds. *Histocompatibility testing 1984*. Berlin: Springer. Verlag, 1984:162.
26. Suzuki S, Asai Y, Mamda T, et al. Drug eruptions: Possible involvement of a carrier contained in cutaneous tissues. *Dermatologica* 1978; 157: 146-153.
27. Trankappan MD, Zachariah MD. Drug-specific clinical pattern in fixed drug eruptions. *Int J Dermatol* 1991; 30(12): 867-870.
28. Brown SG. Fixed drug eruption in deeply pigmented subjects. Clinical observations in 350 patients. *Br Med J* 1964; 2:1041-1044.

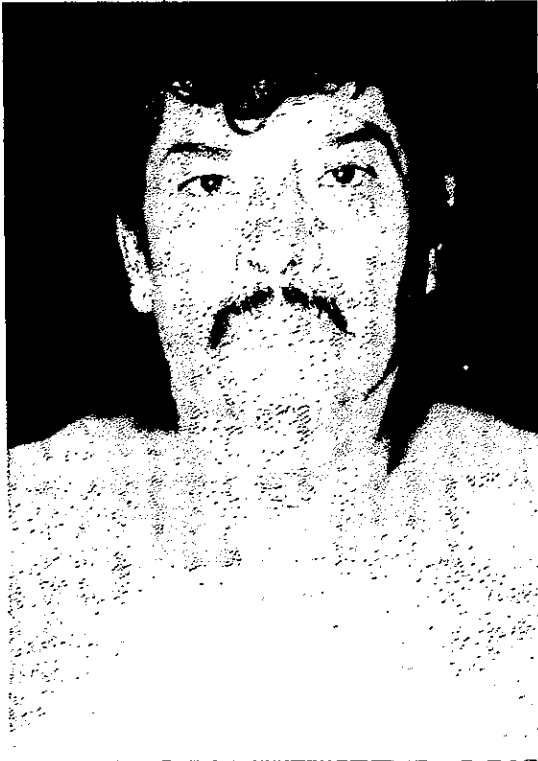
29. Stephen J, et al. Nonpigmenting fixed drug eruption. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31(2): 291-292.
30. Dwyer D. Fixed drug eruption caused by diphenhydramina. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29: 496-97.
31. Baker H. Fixed eruption due iodide and antypirine. *Br J Dermatol* 1962; 74: 310-316.
32. Lever WF, Schaumbert-Lever G. Eruption due to drugs in *Histopathology of the skin*, Filadelfia JB Lippincott Co, 1975; 19: 259-260
33. Shelley WB, Schlappner OLA, Heiss HB. Demonstration of intracellular immunofluorescence and epidermal hysteresis in bullous fixed drug eruption due to phenolphthalein. *Br J Dermatol* 1972; 66: 118-125.
34. Theodoris A, Tsabaos D, Sivenas C. Serum immunoglobulins in fixed drug eruption. *Acta Dermatol Venereol* 1977; 57: 507-508.
35. Komura J, Yamada M, Ofuji S. Ultrastructure of eosinophilic staining epidermal cells in toxic epidermal necrolysis and fixed drug eruption. *Dermatologica* 1969; 139:41-48.
36. DeDobbeleer G, Achten G. Fixed drug eruption: ultrastructural study of dyskeratotic cells. *Br J Dermatol* 1977; 96:239-244.

- 37.Serrano EA. Farmacodermias. Frecuencia en un hospital general.
Dermatología Rev Mex 1997; 41(2):69-72.
- 38.Salazar JJ, León-Quintero G, Arenas R. Dermatitis por
medicamentos. Relación de 169 casos revisados en 3 años.
Dermatología Rev Mex 1993; 37(4): 240-242.

ANEXO 1
MANIFESTACIONES CUTANEAS



**FIG. 1. MACULAS
HIPERPIGMENTADAS**



**FIG. 2. PLACAS
ERITEMATOSAS**

ANEXO 1

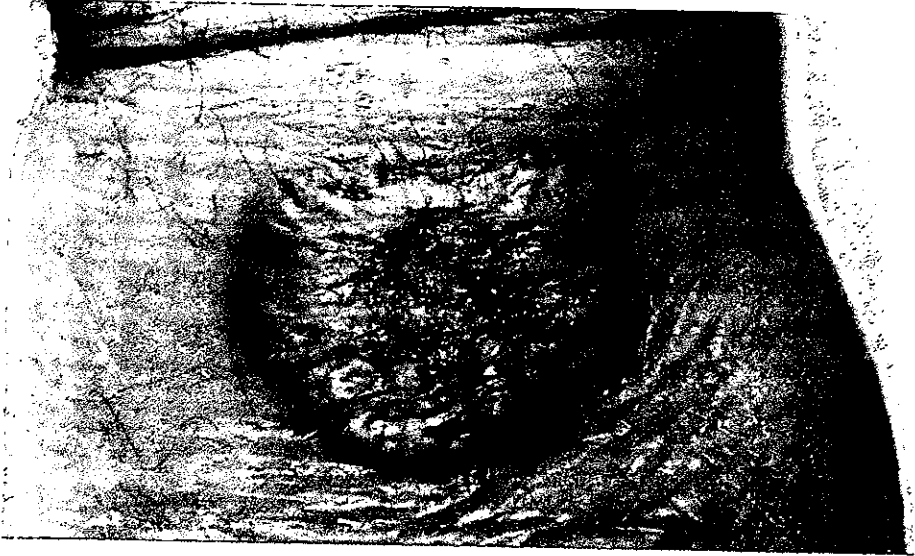


FIG. 3 LESIONES AMPOLLOSAS

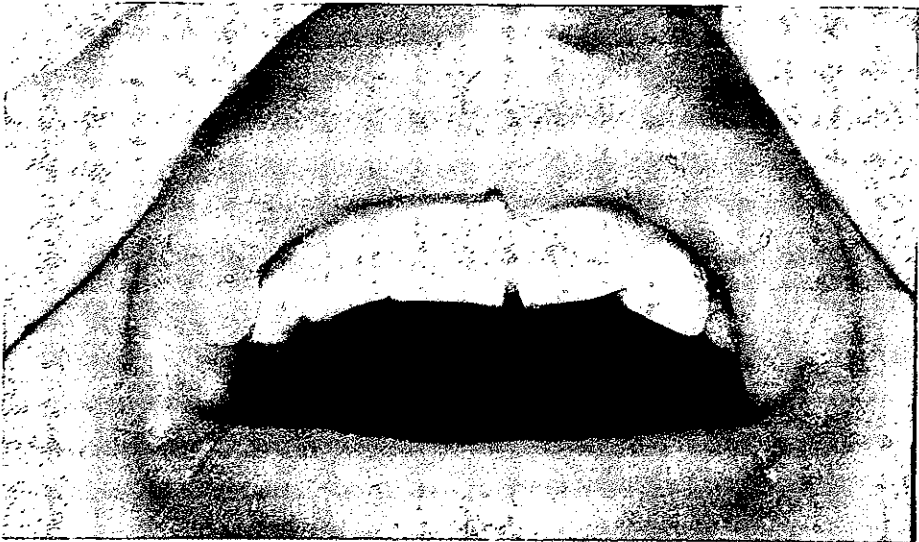


FIG. 4 LESIONES A NIVEL DE MUCOSAS

ANEXO 2 HISTOPATOLOGIA

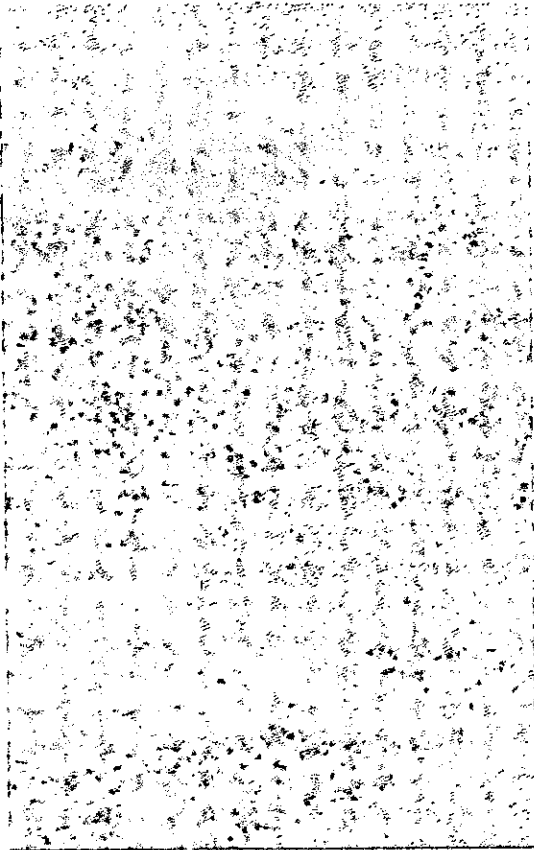


FIG. 1. Se observan las vesículas intraepidérmicas, Vacuolización de la capa basal e infiltrado por linfocitos y eosinófilos.

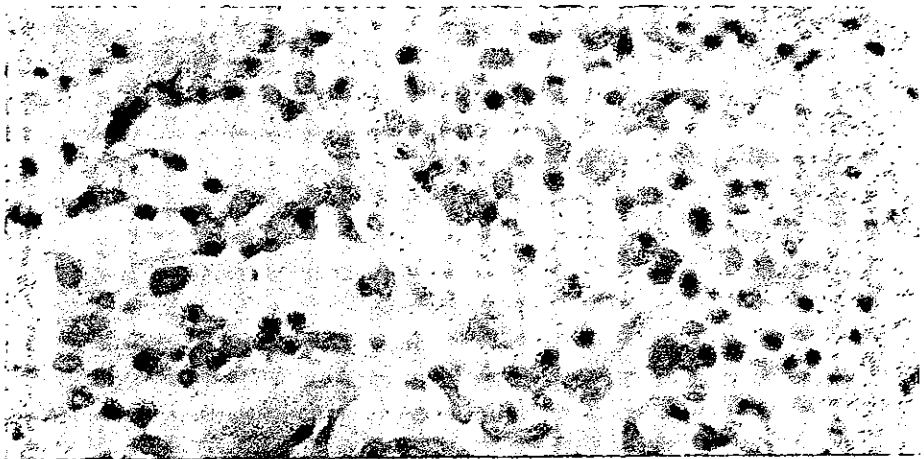


FIG. 2. Acercamiento del infiltrado por linfocitos y eosinófilos.

ANEXO 3

PACIENTE No. _____ SEXO: F M EDAD: _____
OCUPACION: _____ ESCOLARIDAD: _____
LUGAR DE ORIGEN: _____
LUGAR DE RESIDENCIA: _____
ANTECEDENTES PERSONALES PATOLOGICOS:
ALERGIAS: SI ___ NO ___ ESPECIFICAR: _____ -
DM ___ HTA ___ TIROIDES ___ - IRA ___ IRC ___
CARDIOPATIAS ___ LES ___ SIDA ___ CANCER _____
OTROS: _____
MEDICAMENTOS INGERIDOS CRONICAMENTE: _____

MEDICAMENTO CAUSAL: _____
DOSIS: _____
EVOLUCION PRIMER CUADRO: _____
EVOLUCION DIAS DE ESTE CUADRO: _____

SITIO AFECTADO: _____

- | | | |
|------------|--------------------|--------------------|
| 1. CABEZA | 2. MUCOSA ORAL | 3. CUELLO |
| 4. TRONCO | 5. EXT. SUPERIORES | 6. EXT. INFERIORES |
| 7. GLUTEOS | 8. GENITALES | |

TIPO DE LESION: _____

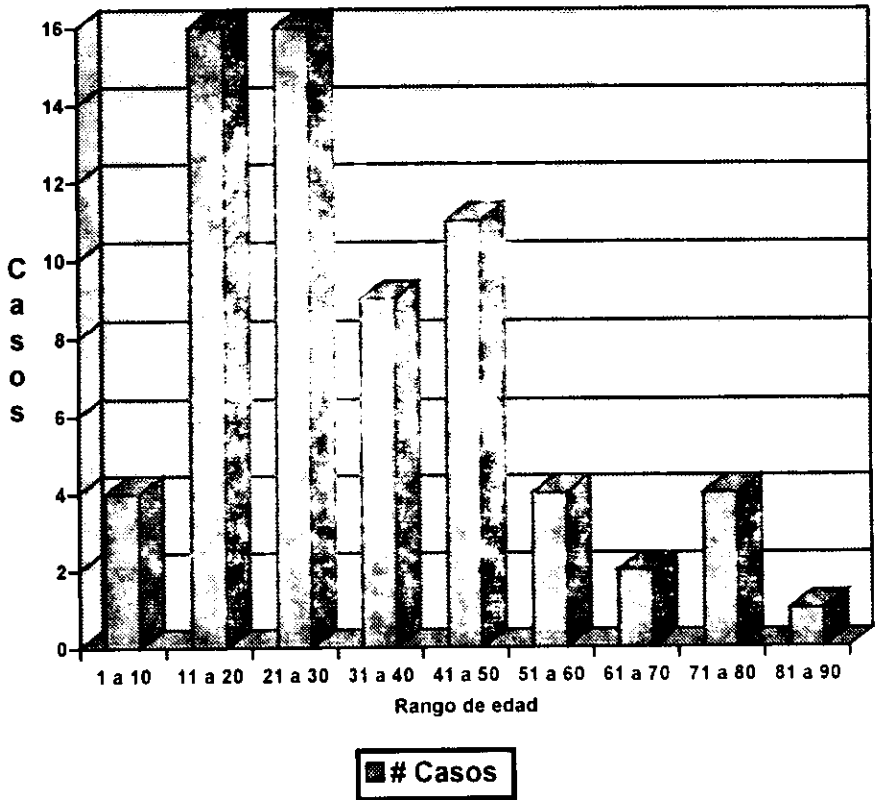
DIAGNOSTICO CLINICO: _____

DIAGNOSTICO BIOPSIA: _____

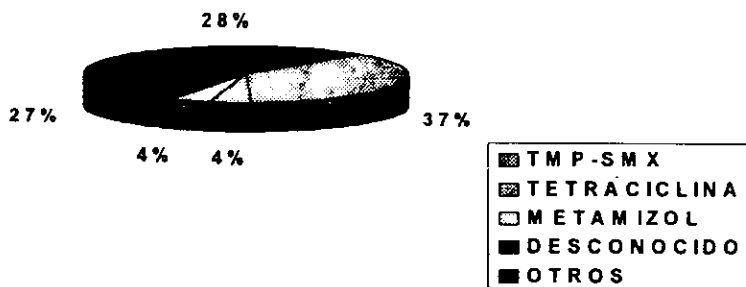
FECHA DE CONSULTA: _____

ERITEMA PIGMENTADO FIJO

Fig. 1 Grafica de frecuencia de edades.



ERITEMA PIGMENTADO FIJO



GRAFICA 2. FRECUENCIA DE MEDICAMENTOS CAUSALES

ERITEMA PIGMENTADO FIJO

MEDICAMENTO	CASOS	PORCENTAJE (%)
AINE'S *	8	42.10
PENICILINAS	3	15.78
CARBAMACEPINA	2	10.52
BUTILHIOSCINA	2	10.52
FURAZOLIDONA	1	5.26
GLIBENCLAMIDA	1	5.26
NITRITO DE Na	1	5.26
FLUOCINOLONA	1	5.26
TOTAL	19	100

* Antiinflamatorios no esteroideos

TABLA 1. OTROS MEDICAMENTOS

ERITEMA PIGMENTADO FIJO

MEDICAMENTO	NÚMERO
PENICILINA	4
SULFONAMIDAS	2
CARBAMACEPINA	2
NAPROXEN	1
IBUPROFEN	1
ALFA METILDOPA	1

TABLA 2. ANTECEDENTES DE ALERGIA

ERITEMA PIGMENTADO FIJO

FARMACO	CABEZA	MUCOSA ORAL	CUELLO	TORAX	EXT. ABDOMEN SUPERIO	EXT. INFERIOR	LABIOS PERIORAL	GLUTEOS	GENITAL
TMP-SMX	7	0	0	1	10	7	6	1	5
ETRACIGLINA	1	0	2	0	2	0	1	0	0
METAMIZOL	2	0	1	3	3	3	1	1	1
DESCONOCIDO	3	0	1	2	7	2	6	1	5

TABLA 3. LOCALIZACIÓN

LESION	NUMERO
HIPERPIGMENTACION	46
ERITEMA	27
PLACA	19
ESCAMA	16
AMPOLLA	9

TABLA 4. TIPO DE LESIONES