

11212



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
SERVICIO DE DERMATOLOGIA Y MICOLOGIA MEDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

TOXIDERMIAS MEDICAMENTOSAS CORRELACION CLINICO-PATOLOGICA

TESIS DE POSGRADO

QUE PRESENTA:
GISELLE UC RODRIGUEZ
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA

DIRECTORA DE TESIS:
DRA. ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA
CO-ASESORA:
DRA. LUZ MARIA GOMEZ JIMENEZ



MEXICO, D.F.

2005

m341749



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.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
SERVICIO DE DERMATOLOGIA Y MICOLOGIA MEDICA**

**HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“ DR. BERNARDO SEPULVEDA ”
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**TOXIDERMIAS MEDICAMENTOSAS
CORRELACION CLINICO-PATOLOGICA**

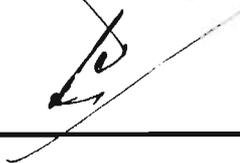
**TESIS DE POSGRADO
QUE PRESENTA
GISELLE UC RODRIGUEZ
PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGIA**

DIRECTORA DE TESIS: DRA. ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA
CO-ASESORA: DRA. LUZ MARIA GOMEZ JIMENEZ

MEXICO, D.F.

2005

Dr. Antonio Castellanos Olivares
Jefe de Enseñanza e Investigación
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"
Centro Médico Nacional Siglo XXI



Dra. Adriana Elizabeth Anides Fonseca
Profesora Titular del Curso de Posgrado en Dermatología
Jefe del Servicio de Dermatología
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"
Centro Médico Nacional Siglo XXI



Dra. Luz María Gómez Jiménez
Médico Adscrito al Servicio de Anatomía Patológica
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda"
Centro Médico Nacional Siglo XXI



I
22 JUL 2004
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES MÉDICAS

CONTENIDO

| | |
|---------------------------|-----|
| RUBRICAS | I |
| INDICE | II |
| LISTA DE TABLAS Y FIGURAS | III |

CAPITULO I: TOXIDERMIAS MEDICAMENTOSAS

| | |
|-----------------------------|----|
| 1.1 INTRODUCCION | 1 |
| 1.2 CLASIFICACION | 3 |
| 1.3 ETIOPATOGENIA | 4 |
| 1.4 EPIDEMIOLOGIA | 12 |
| 1.5 CUADRO CLINICO | 13 |
| 1.6 FARMACOS CAUSALES | 18 |
| 1.7 DIAGNOSTICO | 19 |
| 1.8 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL | 20 |

CAPITULO II: CORRELACION CLINICO-PATOLOGICA

| | |
|--------------------------------|----|
| 2.1 JUSTIFICACION | 21 |
| 2.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA | 21 |
| 2.3 HIPOTESIS | 22 |
| 2.4 OBJETIVOS | 22 |
| 2.5 MATERIAL Y METODOS | 22 |
| 2.6 RESULTADOS | 26 |
| 2.7 DISCUSION | 28 |

| | |
|--------------|----|
| BIBLIOGRAFIA | 50 |
|--------------|----|

LISTA TABLAS Y FIGURAS

| | | |
|--------------------|--------------------------------|----|
| GRAFICO 1 | Grupos de edades | 29 |
| GRAFICO 2 | Número de pacientes por sexo | 30 |
| TABLA 1 | Período de latencia | 31 |
| TABLA 2 | Período de latencia | 31 |
| TABLA 3 | Período de latencia | 32 |
| TABLA 4 | Fármacos causales | 33 |
| TABLA 5 | Diagnóstico clínico | 34 |
| TABLA 6 | Relación fármaco reacción | 35 |
| TABLA 7 | Registro de casos | 36 |
| TABLA 8 | Registro de casos | 37 |
| TABLA 9 | Correlación Clínico-Patológica | 38 |
| FIGURA 1 y 2 | Síndrome Stevens-Johnson | 39 |
| FIGURA 3 y 4 | Eritrodermia | 40 |
| FIGURA 5 y 6 | Eritema pigmentado fijo | 41 |
| FIGURA 7 y 8 | Eritema pigmentado fijo | 42 |
| FIGURA 9 y 10 | Fotosensibilidad | 43 |
| FIGURA 11 Y 12 | Vasculitis | 44 |
| FIGURA 13 y 14 | Exantema maculo-papular | 45 |
| FIGURA 15, 16 y 17 | Exantema maculo-papular | 46 |
| FIGURA 18 | Eritema polimorfo | 47 |
| FIGURA 19 | Urticaria | 47 |

CAPITULO 1

TOXIDERMIAS MEDICAMENTOSAS

1.1 INTRODUCCION

Las reacciones cutáneas a medicamentos son un problema importante que afecta a una gran población, la magnitud de este problema en término de número de personas afectadas, no es conocido por la falta de estudios fármaco-epidemiológicos adecuados. (1,2)

Numerosos pacientes han sido catalogados como alérgicos a diferentes medicamentos en base a una mera descripción de una asociación temporal entre el medicamento administrado y los diferentes síntomas compatibles con una alergia o reacción idiosincrática. (3,4)

Estas reacciones a menudo son inducidas por diversos medicamentos, como son, los antiinflamatorios no esteroideos, medios de contraste y relajantes musculares, y por otro lado, en la mayor parte de los casos no hay especificidad entre el medicamento causal y la dermatosis. Esto implica que a los pacientes diagnosticados como alérgicos a algún medicamento no se les de el tratamiento adecuado o se les restrinja el uso de fármacos. (4)

Las toxidermias medicamentosas se definen como un efecto nocivo, indeseable e indeterminado a un fármaco, administrado por cualquier vía siempre y cuando se absorban y pasen a la circulación general y ocurre con dosis usadas para prevención, diagnóstico o tratamiento y no son características de los efectos farmacodinámicos deseados del medicamento. (1,3,7)

En sentido amplio droga o fármaco es todo agente químico con acción sobre los seres vivos o procesos vivientes, así casi todas las sustancias existentes se engloban en esta definición. Desde el punto de vista médico, droga, fármaco o

medicamento es toda sustancia utilizada en la curación, mitigación, prevención y diagnóstico de enfermedades. (7,10)

Desafortunadamente no existe un cálculo exacto de la incidencia de las reacciones cutáneas a fármacos, ya que en muchas ocasiones estas, no son reportadas. (4,5)

A pesar de lo limitado de los datos, existe un meta-análisis de 39 estudios realizados en Estados Unidos de 1966 a 1996, estableciéndose que la incidencia de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados es del 6.7%. (1,4,5,6)

Otros reportes, describen que las farmacodermias, se presentan entre el 3-6% de los pacientes que acuden a una unidad médica y en un 10-15% de los pacientes hospitalizados. Estas reacciones son severas hasta en un 6.7% de los casos y tienen una mortalidad del 1.2%. En forma particular la mortalidad de la necrolisis epidérmica tóxica es del 30%, síndrome de hipersensibilidad del 10% y en el síndrome de Stevens-Johnson del 5%. (5,6,7,9)

Describir y caracterizar una reacción cutánea asociada a un fármaco es difícil, a menudo son usadas las definiciones de “tóxico”, “alérgico” o “idiosincrático” y en muchas ocasiones estos términos solo confunden la situación. Esta confusión existe porque poco se sabe de los mecanismos responsables de las reacciones inducidas por drogas. (10)

A las toxidermias medicamentosas también se les conoce como erupción por drogas, farmacodermias, reacción adversa a medicamentos y dermatitis medicamentosa.

Las toxidermias medicamentosas al ser evidentes son probablemente la manifestación más frecuentes de reacciones a medicamentos, ya que la piel por su extensión, superficialidad y vascularización representa uno de los órganos de choque más importantes del organismo. Sin embargo, constituyen únicamente un tipo de reacción por drogas, puesto que cualquier órgano o tejido puede afectarse. Así tenemos: (11,12)

- sistema nervioso central: fiebre por drogas, trastornos hipotalámicos centrales, psiconeurosis o psicosis.
- sistema hematopoyético: discrasias sanguíneas, leucopenia, anemia aplásica, anemia hemolítica y trombocitopenia.

- hígado: hepatitis tóxica y Porfiria.
- riñón: albuminuria, cristaluria, y ocasionalmente anuria debido a necrosis tubular.
- tracto respiratorio: edema laríngeo, exudado bronquial y tapones mucosos, neumonitis, “asma por drogas”.
- tracto gastrointestinal: diarrea, enterocolitis, proctitis.
- mucosas: estomatitis, gingivitis, hipertrofia gingival, conjuntivitis, uretritis, vaginitis.
- sistema vascular: vasoespasmo, colapso vascular, vasculitis, periarteritis nodosa, tromboflebitis. (12,13,18)

1.2 CLASIFICACION

Rawlins y Thompson, realizaron un esquema de clasificación en 1991 y dividieron las reacciones a fármacos en dos categorías: reacciones que son comunes, predecibles y que pueden ocurrir en cualquier individuo (tipo A); y reacciones que son poco comunes, no predecibles y que ocurren solamente en individuos susceptibles (tipo B). Cerca del 80% de todas las reacciones adversas a drogas son de tipo A. (25,26,28)

Las reacciones tipo A son:

- toxicidad o sobredosis (falla hepática por altas dosis de paracetamol)
- efectos adversos (sedación con antihistamínicos)
- efectos secundarios (desarrollo de diarrea por antibióticos debido a la alteración en la flora bacteriana intestinal)
- interacción medicamentosa.

Las reacciones tipo B son:

- intolerancia (tinitus con el uso de aspirina)
- reacción idiosincrática (desarrollo de anemia con el uso de drogas antioxidantes en la presencia de deficiencia de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa)
- reacción de hipersensibilidad (anafilaxia con la administración de penicilina)
- pseudoalergia (reacción a radiocontraste).

Las reacciones tipo B, no son dosis dependiente, no se relacionan con la acción farmacológica del medicamento y se descubren después de que el medicamento a sido usado. (28)

Tanto factores ambientales como genéticos son importantes en el desarrollo de este tipo de reacciones, se incluyen en esta categoría la intolerancia a fármacos, que es un efecto indeseable producido por la acción farmacológica del medicamento a dosis terapéuticas o subterapéuticas; la reacción idiosincrática, no se explica por la acción farmacológica del medicamento; y la alergia o reacción de hipersensibilidad, es una reacción aberrante que resulta de la acción de uno o más mecanismos inmunológicos. (18,19,20)

También se han descrito otros dos tipos de reacciones a fármacos. Las reacciones tipo C están asociadas con el uso prolongado de un fármaco, e incluyen dependencia a benzodiazepinas y nefropatía por analgésicos, estas reacciones son conocidas y pueden ser anticipadas. Las reacciones tipo D se refieren a efectos carcinogénicos y teratogénicos. (25,26,28)

1.3 ETIOPATOGENIA

El mecanismo patogénico de la mayor parte de las reacciones cutáneas es desconocido y poco entendido. A menudo es imposible determinar tanto el medicamento responsable como el mecanismo patogénico, basándose únicamente en el cuadro clínico. Hay una tendencia a considerar todas las reacciones por drogas debidas a mecanismos inmunológicos. Para fines prácticos, las toxidermias medicamentosas se atribuyen a mecanismos inmunológicos y no inmunológicos. (16,17,22,24)

MECANISMOS INMUNOLOGICOS

Se presentan en un porcentaje pequeño de los casos, aceptándose que interactúan múltiples factores que determinan la capacidad del medicamento de desencadenar este tipo de reacciones. Estos son tres:

1.- Características moleculares del medicamento.- El tamaño y complejidad de la molécula esta directamente relacionado a la inmunogenicidad, por

consiguiente, las macromoléculas tales como proteínas y carbohidratos son fuertemente antigénicas aún sin sufrir degradación o alteración metabólica.

En la actualidad, la mayor parte de los medicamentos usados son moléculas pequeñas, por lo que su capacidad antigénica depende de su habilidad en conjugarse con macromoléculas titulares, es decir actúan como haptenos.

Sin embargo la mayor parte de los medicamentos son estables con poca o ninguna capacidad de unirse a componentes titulares. En este caso la sensibilización clínica se atribuye a contaminantes o a la conversión del medicamento en productos metabólicamente más reactivos, como ocurre con la penicilina.

Además, puede existir sensibilización cruzada entre medicamentos antigénicamente semejantes. Esto se presenta con la penicilina y cefalosporinas puesto que ambas poseen un anillo beta-lactámico.

2.- Factores del huésped.- Incluye vía de administración, carga inmunogénica del receptor, habilidad genética en reconocer determinantes antigénicos y edad. Así mismo se habla de un factor constitucional de naturaleza desconocida que predispone a la formación del conjugado adecuado que desencadene este tipo de reacciones.

El grado de sensibilización respecto a la vía de administración varía grandemente en cuanto a un medicamento determinado. Sabemos que algunos medicamentos son más sensibilizantes por vía tópica y otros por vía sistémica. Esto último ocurre en los medicamentos con vehículos oleosos que incrementan la concentración sanguínea por largos períodos de tiempo.

Con respecto a la edad, se dice que este tipo de reacciones son poco frecuentes en niños, lo que se atribuye a inmadurez de su sistema inmunológico. La mayoría de los autores sugieren que la incidencia de reacciones alérgicas aumenta con la edad. Como explicación mencionan la múltiple exposición a medicamentos, el aumento en la producción de proteínas alteradas que se combinan con medicamentos que actúa como haptenos y la disminución en la capacidad de metabolizar estos.

En cuanto al factor genético, se sabe que los fenómenos de acetilación, hidrólisis y oxidación necesitan enzimas determinadas genéticamente, por consiguiente su presencia o ausencia puede desencadenar este tipo de

reacciones. Asimismo hay evidencia que la constitución atópica incrementa la posibilidad de fenómenos alérgicos.

3.- Factores ambientales.- pueden afectar directamente la respuesta del huésped al medicamento, como ejemplo tenemos la erupción morbiliforme a la ampicilina en pacientes con mononucleosis infecciosa o la exposición solar en las reacciones fotoalérgicas.

Las reacciones de hipersensibilidad se clasifican como mediadas por anticuerpos específicos al fármaco o mediadas por linfocitos T específicos. (27,28)

Cuatro tipos de reacciones de hipersensibilidad o inmunológicas han sido descritas por Gell y Coombs (hipersensibilidad inmediata, citotóxica, por complejos inmunes e hipersensibilidad retardada). (27,28)

1.- Reacción tipo I, anafiláctica o IgE dependiente.- es el tipo de reacción mas estudiada siendo la penicilina el medicamento que con mas frecuencia la produce, puede ser inmediata o aguda cuando se presenta segundos o minutos después de la administración del medicamento. Los síntomas consisten en grados variables de prurito, urticaria, broncoespasmo y edema laríngeo que puede evolucionar a choque anafiláctico con hipotensión y muerte. Las reacciones que se presentan en horas o aún días, se denominan reacción alérgica acelerada y se manifiestan con urticaria e incluso edema laríngeo.

Las células efectoras son mastocitos y leucocitos que liberan sustancias tales como histamina, bradicinina, serotonina, factor quimiotáctico eosinófilico de anafilaxis (ECF-A), substancia anafiláctica de reacción lenta (SRS-A), y factor activante de plaquetas (PAFs). Las manifestaciones se deben a la acción de estas sustancias a cualquier nivel, especialmente músculo liso y vasos. Los anticuerpos involucrados son IgE. No actúa el complemento. Se ha demostrado transferencia pasiva por suero, este tipo de reacción es inhibida por los antihistamínicos.

2.- Reacción tipo II o citotóxica.- Los anticuerpos involucrados son tipo IgG e IgM. Se sabe que en este tipo de reacción, es el antígeno el que se fija a la superficie celular, por consiguiente la reacción antígeno-anticuerpo destruye esta. Puede ocurrir en presencia o ausencia de complemento; Esto último, se

debe a la producción de anticuerpos anafilácticos citolíticos que destruyen a la célula. No se le atribuye papel alguno a las reacciones cutáneas.

Se describen 3 mecanismos en la producción de este tipo de reacción:

- a) Al reaccionar un medicamento con un tejido, introduce haptenos o los fija a la superficie celular, lo que torna al tejido susceptible a citotoxicidad mediada por linfocitos o anticuerpos; Ejemplo: anemia hemolítica por penicilina; trombocitopenia por quinidina.
- b) Los complejos antígeno-anticuerpo se unen a la superficie celular dañada.
- c) Los medicamentos inducen respuestas inmunes dirigidas contra anticuerpos de tejidos específicos. Ejemplo: la formación de anticuerpos específicos contra antígenos eritrocitarios en pacientes en tratamiento con metildopa.

3.- Reacciones tipo III o dependientes de complejos inmunes circulantes. Los anticuerpos que actúan son tipo IgG e IgM. Se debe a la formación de complejos inmunes circulantes solubles o a nivel de los espacios titulares. Requiere activación del complemento. Puede ocurrir a diferentes niveles de los que depende las manifestaciones tales como fiebre, artritis, nefritis, neuritis, edema y erupciones papulosas o urticarianas, También puede causar enfermedad de Arthus y enfermedad del suero, esta última puede ser ocasionada por medicamentos como penicilina, sulfonamidas, tiouracilo, difenilhidantoína, ácido aminosalicílico y estreptomycinina.

4.- Reacción tipo IV o hipersensibilidad retardada mediada por células. Se observa en dermatitis por contacto y rechazo a homoinjertos y se le considera el mecanismo patogénico en la mayor parte de las reacciones exantemáticas. Se presenta en las primeras horas, generalmente 24-48 horas. No se han demostrado anticuerpos circulantes y no interviene el complemento.

Debe mencionarse que esta clasificación es sólo inmunológica, puesto que en ocasiones pueden coexistir diferentes mecanismos en la hipersensibilidad clínica.

Los mecanismos más frecuentes son, hipersensibilidad inmediata mediada por IgE y reacción mediada por linfocitos (hipersensibilidad retardada).

MECANISMOS NO INMUNOLOGICOS

1.- Sobredosis.- Las manifestaciones están directamente relacionadas a la cantidad total del medicamento y difieren del efecto farmacológico deseado únicamente en grado. Los efectos son característicos para la mayor parte de los fármacos y en la mayor parte de pacientes. Es absoluto cuando resulta de un error de prescripción o de error deliberado del receptor, por otro lado, es relativa cuando depende de la capacidad del individuo de absorber, metabolizar o excretar el producto. Esto último, es frecuente en ancianos o pacientes con insuficiencia hepática o renal. Por ejemplo; Hemorragia resultante de dosis elevadas de anticoagulantes; coma por morfina en pacientes con insuficiencia hepática. (7,9,10,13,17,28)

2.- Intolerancia.- Es una respuesta cuantitativamente anormal en la reactividad del receptor al medicamento, es decir, es un fenómeno individual relacionado a la incapacidad del paciente para tolerar dosis aún pequeñas. Se atribuye a una susceptibilidad inherente o predisposición al fármaco genéticamente determinada. Ejemplo; la resistencia familiar a anticoagulantes, resistencia al efecto de la vitamina D de herencia dominante ligada al sexo.

3.- Idiosincrasia.- Es una respuesta cualitativamente anormal que ocurre sin razón aparente y sin poderse reproducir experimentalmente, aún incrementando la dosis del fármaco. En la mayor parte de los casos, la causa es desconocida, sin embargo se descarta la etiología inmune. Se le relaciona a alteraciones enzimáticas genéticamente inducidas. Ejemplo; bromides, iodides, deficiencia de deshidrogenasa glucosa-6fosfato en eritrocitos que resultan en anemia hemolítica durante el tratamiento con antipalúdicos, porfiria, metahemoglobinemia hereditaria.

4.- Acumulación o toxicidad acumulativa.- Los efectos se presentan después de tratamientos prolongados y son de inicio insidioso. Resultan del depósito del medicamento de sus metabolitos a nivel de piel. Estos, pueden acumularse en las células fagocitarias de piel y mucosas como ocurre en la argiria. Por otro lado también pueden unirse a constituyentes específicos de la piel. Ejemplo; pacientes en tratamiento con clorpromazina.

5.- Efectos secundarios o colaterales.- Son manifestaciones farmacológicas conocidas e indeseables del medicamento. Pueden ser únicamente molestas como la somnolencia por antihistamínicos o la hiperhidrosis por

antidepresivos tricíclicos, o bien, ser francamente tóxicas como ocurre en la alopecia anágena por citostáticos.

6.- Exacerbación de enfermedades latentes o pre-existentes.- Ejemplos de este mecanismo lo tenemos en la porfiria precipitada por barbitúricos, exacerbación de dermatitis herpetiforme por yoduros, lupus eritematoso sistémico por medicamentos e incremento de infecciones piógenas o micóticas durante el tratamiento corticoesteroides.

7.- Alteraciones ecológicas, efectos facultativos o desequilibrio ecológico.- Consiste en la alteración fármaco-dependiente de la flora normal de piel o mucosas que permite el crecimiento de otros microorganismos. Ejemplo; candidosis debida al tratamiento con antibióticos de amplio espectro, corticoesteroides o inmunosupresores, manifestaciones de hipovitaminosis B, diarreas o síndrome purpúrico durante el tratamiento con antibióticos.

8.- Interacción medicamentosa.- Puede relacionarse a efectos de sobredosis. Se atribuye a tres mecanismos:

a) competencia de medicamentos por los mismos sitios de unión en las proteínas plasmáticas. Ejemplo; cumarina con fenilbutazona o ácido acetilsalicílico que producirá hemorragias.

b) El fármaco puede estimular o inhibir sistemas enzimáticos importantes para la degradación del mismo o de otros productos. Ejemplo; el fenobarbital estimula ciertos sistemas enzimáticos, incrementando el metabolismo de este medicamento y de otros manejados por las mismas enzimas.

c) Interferencia con la excreción que resulta en interacción medicamentosa. Ejemplo; el probenecid reduce la tasa de excreción de penicilina.

9.- Efecto tóxico directo, toxicidad enzimática o fenómeno de interferencia o competencia.- Se presenta en medicamentos altamente tóxicos como los metales pesados (mercurio, oro, arsénico, talio, etc.). Los efectos resultan de alteraciones de sistemas enzimáticos o de competencia por constituyentes enzimáticos intracelulares, manifestándose por daño celular. Ejemplo; púrpura, dermatitis exfoliativa y dermatosis precancerosas que representan manifestaciones de “envenenamiento” de ciertos sistemas enzimáticos celulares esenciales.

10.- Reacción de Jarisch-Herxheimer.- resulta de la administración de un medicamento altamente efectivo en el tratamiento de una infección pre-existente. Se manifiesta por exacerbación de las lesiones presentes o aparición de nuevas acompañado de fiebre y malestar. Se atribuye a la liberación súbita de sustancias farmacológicamente activas a partir de los microorganismos destruidos o de los tejidos dañados. Ejemplo; tratamiento con penicilina en sífilis temprana, erupciones maculosas o dishidrosiformes por penicilina.

11.- Mecanismo biotrópico.- Se dice que los medicamentos tienen dos efectos: necrotrópico y biotrópico. El primero se refiere a la destrucción de microorganismos específicos. El segundo implica que este mismo fármaco puede estimular a otros microorganismos. En ciertos casos, se considera que este fenómeno resulta de alteraciones ecológicas. También se ha dicho que los factores alérgicos pueden jugar un papel indirecto. Ejemplo; eritema nodoso durante el tratamiento con sulfonamidas, que pudiera atribuirse no a efecto del producto sino mas bien a la sensibilización a microorganismos que el fármaco a estimulado.

12.- Reacción de Sanarelli-Schwartzman.- Consta de dos etapas. La inicial consiste en “preparar” localmente la piel previa inyección de productos generalmente bacterianos. El periodo de incubación de 12-24 horas es seguido del desencadenamiento de la reacción en el tejido anteriormente “sensibilizado”. Se ha demostrado que tanto el agente “sensibilizante” como el “desencadenante” no necesitan ser inmunológicamente semejantes. Este mecanismo actúa en ciertos procesos hemorrágicos o necróticos siendo raro en las reacciones cutáneas.

13.- Mecanismo Farmacogenético.- Los factores genéticos pueden influir en la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos. El primer término, se refiere a las vías a través de las cuales los fármacos son absorbidos, distribuidos, metabolizados o eliminados.

Son tres las vías determinadas genéticamente:

- a) Oxidación: Es la forma de eliminación de anticonvulsivantes, hipnóticos, antidepresivos tricíclicos, anticoagulantes, ansiolíticos y algunos anti-inflamatorios.
- b) Hidrólisis: Como ejemplo tenemos la apnea prolongada por suxametonio. Normalmente en bloqueo neuromuscular por este producto es corto, puesto que el fármaco es rápidamente hidrolizado por pseudocolinesterasas plasmáticas, sin embargo en presencia de

colinesterasas atípicas genéticamente determinadas puede ocurrir este fenómeno.

- c) Acetilación: Es la vía metabólica a través de la cual, la isoniacida, algunas sulfonamidas, hidralazina, diaminodifenilsulfona, procainamida, etc. , son transformadas en conjugados acetilados. Las tasas de acetilación varían grandemente en la población normal, así se habla de acetiladores lentos en los que son frecuentes las reacciones medicamentosas tales neuritis periférica por isoniacida, anemia nemolítica por DDS o lupus eritematoso “like” por isoniacida. Es interesante mencionar que el lupus eritematoso “like” por procainamida es mas frecuente en acetiladores rápidos

El efecto farmacodinámico se refiere a la respuesta del organismo al medicamento. Esta, puede ser de intolerancia o idiosincrasia, ya analizadas anteriormente.

14.- Activación no inmunológica de vías efectoras.- Clínicamente puede simular reacciones alérgicas aún sin ser anticuerpo-dependientes. Se han postulado 3 mecanismos que pueden activar estas vías:

- a) Los medicamentos pueden liberar directamente mediadores de células plasmáticas, resultando en reacciones urticarianas y/o angioedema, se ha demostrado in vitro que los opiáceos, polimixina B y medios de contraste pueden liberar histamina.
- b) Activación del sistema de complemento a través de la vía alterna. Se dice que este, es un mecanismo adicional mediante el cual, los medios de contraste producen reacciones urticarianas.
- c) Alteraciones en el metabolismo del ácido araquidónico que actúa en ciertas respuestas anafilácticas “like” al ácido acetilsalicílico o a algunos analgésicos no esteroideos. En este caso, los medicamentos interfieren en la formación de prostaglandinas al inhibir la ciclooxigenasa, enzima necesaria para la síntesis de estas sustancias a partir del ácido araquidónico.

15.- Reacciones autoinmune “like”.- La sintomatología depende del órgano blanco. Los ejemplos mas claros son el lupus eritematoso generalizado y algunos tipos de púrpura trombocitopénica. Se ha dicho, que la formación de auto-anticuerpos puede deberse a la alteración de auto-antígenos por el medicamentos, o bien, a que el medicamento estimula las células inmunitarias produciendo clonas anormales inmunologicamente competentes. Estas desconocen los auto-antígenos, lo que resulta en producción de auto-anticuerpos, sin embargo se ignora si los auto-anticuerpos son patógenos y constituyen mas bien el resultado que la causa de las alteraciones tisulares no alérgicas.

1.4 EPIDEMIOLOGIA

Cuando se esta ante un paciente con una reacción a un fármaco, es importante investigar la historia médica, las característica clínicas y obtener información de laboratorio, que puede ser usada para elucidar el tipo de reacción o que fármaco es el responsable, pero en la mayoría de las veces no hay información objetiva y el médico no puede decidir si se debe readministrar o no el medicamento en cuestión. (23,24,25,26,27)

Algunas veces es muy fácil, saber el fármaco causante de la reacción, ya que el paciente solo ha recibido un medicamento. Sin embargo individuos que tienen varias enfermedades crónicas, como hipertensión, diabetes, enfermedad coronaria, etc., con frecuencia ingieren varios medicamentos y puede ser difícil conocer cual es el causante.

La relación temporal entre el inicio de la terapia con un fármaco y el inicio de la reacción es muy útil. Aquellos medicamentos que han sido utilizados por varios años es poco probable que sean la causa de la reacción.

Otra consideración temporal a diferencia de las reacciones tipo A, las reacciones de hipersensibilidad mediadas inmunológicamente requieren de un período de sensibilización de varios días y en algunos casos las manifestaciones clínicas pueden aparecer un mes después de la exposición.

Las reacciones de hipersensibilidad con frecuencia no ocurren durante el primer curso del tratamiento, y se presentan durante las exposiciones subsiguientes, la confusión aparece cuando un paciente dice ingerir por primera vez un fármaco y este le causa reacción inmediata, el mecanismo operativo es por IgE específica al fármaco y seguramente ya había sido expuesto previamente al fármaco o tuvo una reacción cruzada, o la reacción clínicamente semeja anafilaxis pero sin estar involucrado el mecanismo inmunológico, este tipo de reacciones son llamadas pseudoalérgicas y pueden ser causadas por medios de contraste, agentes de bloqueo neuromuscular, expansores coloidales de volumen y algunos antibióticos como la vancomicina. (27,28)

Algunos medicamentos causan reacciones clínicas características, por lo que es importante estar familiarizado con los varios tipos de reacciones adversas que un fármaco en particular puede expresar, entre las que se incluyen, exantema máculo-papular, eritema pigmentado fijo medicamentoso, urticaria, síndrome de Stevens-Johnson y necrosis epidérmica tóxica. (16)

Las reacciones cutáneas a fármacos se presentan en gente joven y adultos de mediana edad y es dos veces más frecuente en mujeres. Los factores genéticos también son importantes, ya que hay predisposición familiar para alergia a antimicrobianos, aspirina e insulina. (5,28)

1.5 CUADRO CLINICO

Existe un amplio rango de patrones clínicos de las toxidermias debidas a la administración sistémica de medicamentos (oral, subcutánea, intramuscular, intravenosa). Y pueden semejar cualquier dermatosis. (12,24, 25, 27)

Se dice que un mismo fármaco puede producir diversos tipos de reacciones en individuos diferentes o aún en el mismo individuo, siempre y cuando ocurra en períodos diferentes de tiempo. Del mismo modo, múltiples medicamentos pueden producir el mismo tipo de reacción.

A continuación, se describen los tipos de reacciones cutáneas, aunque debe recordarse que aproximadamente el 95% de las reacciones cutáneas a

fármacos se engloban en un número limitado de patrones clínicos bien definidos:

- 1.- Acneiforme
- 2.- Pustular
- 3.- Furunculoide
- 4.- Erisipela "like"
- 5.- Eccematoso
- 6.- Eritema polimorfo
- 7.- Eritema nodoso
- 8.- Eritema pigmentado fijo medicamentoso
- 9.- Vesículo-ampollosa
- 10.-Síndrome purpúrico
- 11.-Exantemáticas
- 12.-Psoriasisiforme
- 13.-Lesiones granulomatosas
- 14.-Dermatitis exfoliativas
- 15.-Urticaria y edema angioneurótico
- 16.-Prurito
- 17.-Lupus eritematoso "like"
- 18.-Linfoma "like"
- 19.-Alopecia
- 20.-Hiperhidrosis y anhidrosis
- 21.-Estomatitis y/o glositis
- 22.-Fotosensibilidad
- 23.-Dermatitis seborreica "like"
- 24.-Hirsutismo
- 25.-Necrolisis epidérmica tóxica
- 26.-Erupción liquenoide
- 27.-Síndrome de Stevens-Johnson

De los diferentes tipos clínicos de las toxidermias medicamentosas observados con mayor frecuencia son: 1) erupción máculo-papular (60.2%), 2) eritema pigmentado fijo medicamentoso (9%), 3) Urticaria (6%), 4) síndrome de Stevens-Johnson (5.3%), 5) eritema multiforme (3.8%), 6) dermatitis exfoliativa (3.8%), 7) necrólisis epidérmica tóxica (3%), 8) vasculitis (2.3%), 9) fotoalergia (1.5%), 10) otros (3.5%). (26,27,28)

ERITEMA PIGMENTADO FIJO MEDICAMENTOSO

Se caracteriza por manchas eritematosas, redondas u ovals, de apariencia edematosa, tamaño variable, únicas o múltiples, que pueden evolucionar hasta la formación de vesículas y/o ampollas y que a menudo se acompaña de ardor o sensación de calor, el prurito es menos frecuente. Duran de 7-10 días y al involucionar dejan costras, descamación transitoria que culmina con hiperpigmentación de grados variables, esta última puede durar meses o años. Como dato importante tenemos la recurrencia en los mismos sitios. De inicio, las lesiones pueden ser únicas o escasas en número, sin embargo, la administración posterior del medicamento responsable conduce a la aparición de nuevas lesiones, aumento de tamaño de las ya presentes y acentuación de la pigmentación, pudiendo esta finalmente ser permanente. (21)

Los sitios más afectados son extremidades especialmente en palmas, plantas, glánde, mucosa oral, párpados y región peribucal, aunque de hecho cualquier sitio puede afectarse. Ocasionalmente, puede haber síntomas constitucionales moderados.

Entre los medicamentos mas frecuentemente involucrados, tenemos a los barbitúricos, pirazolonas, sulfonamidas y tetraciclinas, entre otros. Puede haber reacción cruzada entre fármacos antigenicamente semejantes e incluso desencadenarse el cuadro por productos diferentes. Se ha descrito la reacción a colorantes, conservadores, pastas y enjuagues bucales. (21,25,26,28)

Las alteraciones histopatológicas, pueden ser dérmicas, epidérmicas o dermo-epidérmicas, el último tipo de reacción es el mas frecuente. Puede haber degeneración hidrópica de la basal que conduce a incontinencia del pigmento, queratinocitos necróticos aislados e incluso necrosis colicuativa extensa. Las ampollas se forman por desprendimiento dermo-epidermico. En este caso, el cuadro es semejante a necrólisis epidérmica tóxica. (21)

EXANTEMA MACULO-PAPULAR

Se considera la dermatitis medicamentosa mas frecuente, y puede manifestarse, como un exantema morbiliforme (semejante al sarampión), de tipo escarlatiniforme con eritema difuso y descamación laminar o una erupción de pápulas pequeñas y numerosas, puede asociarse a síntomas generales con fiebre de grados variables y prurito. (25,26,28)

Con frecuencia son simétricas y los sitios mas afectados son tronco y sitios de presión, a partir de los cuáles puede generalizarse.

Puede haber involución espontánea del cuadro aún con exposición al medicamento causal, lo que se atribuye a la formación de anticuerpos de IgM. En otros casos, la exposición subsecuente puede conducir a recurrencias y agravación del cuadro, pudiendo evolucionar incluso a dermatitis exfoliativa.

La histopatología se dice es poco característica.

Los medicamentos que con mas frecuencia la provocan son: penicilina, ampicilina, sulfonamidas, pirazolona, bezodiazepinas y anticonvulsivantes.

FOTOSENSIBILIDAD

La reacción fotoalérgica es el tipo mas común de fotosensibilidad inducida por medicamentos, se debe a un mecanismo inmunológico y se presenta en un número pequeño de pacientes sensibilizados, lo mas frecuente es la presencia de pápulas y vesículas, pueden aparecer en zonas expuestas o no expuestas. La resolución del cuadro es lenta puesto que la hipersensibilidad a la luz puede persistir aún después de la suspensión definitiva del fármaco causal. Entre los medicamentos que pueden provocar esta reacción tenemos a las sulfonamidas, fenotiazidas, clorotiazidas, amantadita, cloroquina, prometazina, quinidina, etc. (3,7,28)

En el estudio histopatológico se observa un infiltrado inflamatorio inespecífico, podemos encontrar espongiosis, vesículas, exocitosis, y un infiltrado linfocitario de disposición perivascular.

SINDROME DE STEVENS-JOHNSON

Se caracteriza por una evolución aguda y febril con estomatitis y conjuntivitis purulenta, asociada a lesiones cutáneas. Se presentan síntomas prodrómicos inespecíficos aproximadamente de 1-3 semanas después de administrado el fármaco, las lesiones patognomónicas son las llamadas en “blanco de tiro”, la afección a mucosas es de mas del 90%. (8,16,18,25,28)

Se han descrito tres tipos de patrones histopatológicos: epidérmico, dérmico y mixto. En el epidérmico se observan grados variables de necrosis de

queratinocitos, eosinofilia, degeneración hidrópica de la basal que evoluciona a separación subepidérmica, en la dermis superficial podemos encontrar un infiltrado linfo-histiocitario leve de disposición perivascular; En el dérmico, hay edema en dermis papilar, que puede evolucionar a la formación de ampollas cuyo techo es epidermis, además tenemos un infiltrado linfo-histiocitario intenso con algunos neutrófilos y eosinófilos de disposición perivascular, Mixto, en epidermis encontramos necrosis eosinofílica de queratinocitos con espongirosis y edema intracelular que conduce a la formación de vesículas intraepidérmicas, además, degeneración hidrópica de la basal que asociada a la necrosis produce vesículas y/o ampollas subepidérmicas, puede observarse grados variables de exocitosis, en dermis superficial y a lo largo de la unión dermo-epidérmica, tenemos un infiltrado linfo-histiocitario así como eritrocitos extravasados.

DERMATITIS EXFOLIATIVA O ERITRODERMIA

Esta es usualmente secundaria por la generalización de un exantema macular o máculo-papular. Los pacientes desarrollan un eritema difuso que involucra toda la superficie corporal, descamación intensa, linfadenopatía, prurito y síntomas sistémicos, la eritrodermia por medicamentos representa del 10% al 45% de todas las eritrodermias y es importante distinguirla de otras causas como son pitiriasis rubra pilaris, psoriasis, dermatitis seborreica y linfoma cutáneo de células T, los medicamentos mas frecuentemente relacionados son; ácido acetilsalicílico, sulfasalazina, gentamicina, nistatina, ketoconazol, sulfomanidas, clofazimina, quinidina, entre otros. (7,12,25,28)

REACCIONES ECCEMATOSAS POR MEDICAMENTOS

Tipicamente la reacción se desarrolla 2 a 24 horas después de la ingestión del medicamento causal, puede afectar cualquier sitio, y en cualquiera de sus tres fases de evolución, los medicamentos mas frecuentemente involucrados son los hipoglucemiantes. (12,25,27)

VASCULITIS

Se manifiesta clínicamente como púrpura palpable o un exantema maculopapular purpúrico así como placas urticarianas, histopatológicamente encontramos vasculitis leucocitoclástica por depósito de complejos inmunes en la piel análogo al fenómeno de Arthus cualquier droga puede provocar esta reacción en pacientes predispuestos, principalmente en aquellos que tienen alguna enfermedad colageno-vascular, las drogas implicadas son; fenilbutazona, indometacina, alopurinol, penicilina, eritromicina, sulfonamidas, diuréticos tiazidicos, etc. (25,27,28)

URTICARIA

Se caracteriza por la presencia de lesiones evanescentes, redondeadas, con eritema y edema usualmente acompañadas de prurito, que duran solamente unas horas, aparte de los medicamentos existen muchas otras causas de urticaria, el diagnóstico diferencial es principalmente con vasculitis urticariana. Histopatológicamente se encuentra edema intersticial en la dermis, leve infiltrado inflamatoria, dilatación vascular. (30)

1.6 FARMACOS CAUSALES

Los medicamentos que con mayor frecuencia causan reacciones en la piel son: (3,5,7,10,26,27,28)

- antibióticos; especialmente penicilina y sulfas
- aspirina y antiinflamatorios no esteroideos
- anticonvulsivantes
- beta bloqueadores
- bloqueadores de los canales de calcio
- inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA)
- antilípidos
- alopurinol

1.7 DIAGNOSTICO

Para establecer que el medicamento en cuestión es el responsable del efecto adverso, se tiene que conocer si el inicio de la toxidermia es similar en tiempo a la ingestión del medicamento o que lo haya iniciado un mes antes, si la toxidermia se resuelve posterior a la suspensión del medicamento y si esta ocurre después de una reexposición. Así como que las manifestaciones no sean explicables por la enfermedad para la cual está recibiendo tratamiento. (2,4,13,17,22,23,24)

La reexposición por vía oral no es ética, pero las pruebas del parche generalmente son bien aceptadas y también pueden realizarse Test de hipersensibilidad al medicamento como son radioalergoabsorción (RAST) , dosificación de anticuerpos IgM e IgG específicos y blastogénesis de linfocitos, todas estas pruebas en ocasiones no están al alcance de los médicos y se consideran de baja sensibilidad, por lo que se ha discutido si la expresión clínica patológica es suficiente para hacer diagnóstico.

Muchos esfuerzos se han hecho para hacer diagnóstico e identificar el agente causal de una farmacodermia, como son radioalergoinmunoabsorción (RAST), transformación de linfocitos, pruebas epicutáneas, etc., pero con resultados insatisfactorios. Las pruebas epicutáneas son más confiables que otros métodos pero su uso es limitado a solo algunos medicamentos, y las pruebas de provocación oral constituyen un método absoluto para establecer o excluir una relación etiológica entre fármaco sospechoso y las manifestaciones clínicas producidas, tiene la desventaja de considerarseles no éticas por el riesgo de desencadenar una reacción grave. (22,23,24)

También es de utilidad para el diagnóstico hacer una biopsia de piel, ya que es un método fácilmente realizable, y nos ayuda a excluir dermatosis, con un patrón clínico similar a las toxidemias medicamentosas, sin embargo la imagen histológica no es específica y puede semejar dermatosis producidas por otras causas. Siendo la correlación clínico-patológica primordial. (1,7,28)

1.8 DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Hacer un diagnóstico diferencial es importante para el tratamiento y pronóstico del paciente, ya que existen dermatosis que semejan reacciones cutáneas a fármacos, por lo que el estudio histopatológico se vuelve necesario

Como por ejemplo, algunos linfomas de células T, tienen manifestaciones en piel, que semejan erupciones virales o exantemas medicamentosos, mostrando una erupción cutánea generalizada, con linfadenopatía y fiebre y la biopsia de piel con inmunohistoquímica y estudios moleculares facilita el diagnóstico de una dermatosis de apariencia benigna.

Existen reportes de casos en donde la reacción cutánea es similar a una pitiriasis rosada de Gibert , producida por omeprazol, lo mismo ocurre con reacciones liquenoides, en donde la evolución y respuesta a el tratamiento no es la habitual y al realizar una correlación clínico-patológica se llega al diagnóstico de una toxidermia. (8,9,11,14,18,20,22,24)

CAPITULO II

CORRELACION CLINICO PATOLOGICA

2.1 JUSTIFICACION

Al ser las farmacodermias un problema común, con una gran variedad de patrones clínicos e histológicos, y siendo nuestro hospital una unidad que cuenta con mas de 20 especialidades, con pacientes que utilizan múltiples medicamentos y que requieren de un diagnóstico rápido y confiable ante la sospecha de una reacción cutánea adversa a medicamentos, nosotros nos hemos interesado en esta problemática y saber, ya que no contamos con otros métodos diagnósticos, si el estudio histopatológico nos servirá de apoyo para el diagnóstico no solo para dermatólogos sino también como una herramienta útil para otros especialistas, por tal motivo realizamos el presente estudio.

2.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

- 1.- ¿Existe correlación entre los patrones clínicos de las toxidermias medicamentosas y los hallazgos histopatológicos?
- 2.- ¿Qué patrones de farmacodermias se observan con mayor frecuencia en este hospital?
- 3.- ¿Cuáles son los grupos de medicamentos que causan toxidermias medicamentosas en nuestra población?

2.3 HIPOTESIS

Existe correlación clínico-patológica en las farmacodermias en un 80% de los casos.

Los patrones clínicos de toxidermias que con mayor frecuencia se presentan son: Exantema maculo-papular, eritema fijo medicamentoso y urticaria.

Los principales grupos de medicamentos relacionados con estas reacciones cutáneas a fármacos son: Los antibióticos, analgésicos no esteroideos y anticonvulsivantes.

2.4 OBJETIVOS

1.-Establecer la utilidad diagnóstica de la correlación clínico-patológica en las toxidermias medicamentosas.

2.-Determinar la frecuencia de reacciones cutáneas a fármacos en el Centro Médico Nacional siglo XXI.

3.-Identificar los medicamentos causales y asociar a los fármacos mas frecuentes de dermatitis medicamentosas.

4.-Describir los patrones clínicos predominantes.

2.5 MATERIAL Y METODOS

Diseño del estudio

Es un diseño, con las siguientes características: Es transversal, descriptivo y observacional.

Universo de trabajo

Pacientes adultos, mayores de 16 años, de ambos sexos, con diagnóstico de toxidermia medicamentosa en los que se halla identificado el medicamento etiológico.

Procedentes de la consulta externa y hospitalización del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional siglo XXI del IMSS.

El periodo del estudio fue del 1 de septiembre del 2002 al 31 de agosto del 2003.

Descripción de las variables

Variable independiente: Patrón histológico y medicamento causal.

Variable dependiente: Patrón clínico de las manifestaciones cutáneas.

El patrón histológico nos fue referido por el médico patólogo a cargo de revisar la biopsia de piel.

El medicamento causal va a ser aquel, que se conozca capaz de desarrollar una farmacodermia en la población general, que sea una alternativa en la explicación de la toxidermia , y que la exposición del medicamento correlacione con las manifestaciones cutáneas y su mejoría al suspender el fármaco.

El patrón clínico va a ser cualquier manifestación cutánea, no predecible clasificada según los tipos clínicos de reacciones cutáneas a fármacos.

Selección de la muestra

Se estudiarán a todos los pacientes que sean valorados por el diagnóstico de toxidermia medicamentosa, durante el periodo del estudio.

Criterios de Selección

a) Criterios de Inclusión

1.-Se incluyeron todos los pacientes con el diagnóstico clínico de toxidermia medicamentosa, vistos en el servicio de Dermatología del Hospital de especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI, del 1 de septiembre del 2002 al 30 de abril del 2003.

2.-De ambos sexos y mayores de 16 años de edad.

4.-Se identificaron reacciones no predecibles por medicamentos.

b) Criterios de no inclusión

No se incluyeron a los pacientes en los cuales mas de un medicamento pueda haber sido identificado como causa de la taxidermia, ya que en estos casos no era posible identificar el fármaco causante del cuadro, ni aquellos pacientes con VIH/SIDA, ya que las reacciones cutáneas en estos son hasta 50 veces mas frecuentes debido a deficiencias enzimáticas, tampoco se incluyeron a los pacientes con cuadros producidos por reacciones predecibles.

c) Criterios de Exclusión

Se excluyeron a los pacientes que no quisieran participar en el estudio.

Procedimientos

El médico residente captó, a los pacientes en la consulta externa de Dermatología y el área de hospitalización del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI, que tengan el diagnóstico clínico de reacción cutánea a fármacos.

Se realizó una hoja de consentimiento informado, para efectuar este estudio con fines de investigación. Además de historia clínica completa, exploración física, toma de biopsia de piel con sacabocado de 4 milímetros e ilustración iconográfica de algunos casos demostrativos.

Consideraciones éticas

Se explicó a los pacientes el procedimiento de toma de biopsia, firmaron consentimiento informado y el protocolo fue aprobado con el número 217-2003 por el comité local de investigación.

Recursos del estudio

Recursos humanos: médicos adscritos y residentes de los servicios de dermatología y patología.

Recursos materiales: sacabocado de 4 milímetros y frasco de formol.

Recursos económicos: no se requiere de partida especial.

2.6 RESULTADOS

Se analizaron 26 pacientes de un total de 3302 vistos en el servicio de dermatología en el período del estudio. Esto nos da una incidencia de 0.78%.

La edad promedio de los pacientes fue de 48 años con un rango de 16 a 81 años. (Gráfico 1)

Estas dermatosis predominaron en la mujeres con el 77% de los casos (20 pacientes) y los hombres representaron 23% (6 pacientes). (Gráfico 2)

Ningún paciente tuvo historia familiar de toxidermia medicamentosa y 7 pacientes tuvieron antecedente personal de toxidermia a los mismos medicamentos utilizados en esta ocasión y que correspondieron a los casos de eritema pigmentado fijo medicamentoso (5) y urticaria (2), estos mismos pacientes desarrollaron periodos de latencia, acelerado e inmediato.

El inicio de la reacción fue inmediata en 3 pacientes (12%), acelerada en 8 (30%) y retardada en 15 pacientes (58%). (Tabla 1,2 y 3)

Siete (27%) pacientes fueron hospitalizados por manifestaciones sistémicas graves y sus diagnósticos fueron; eritrodermia (2), vasculitis (1), Eritema pigmentado fijo medicamentoso generalizado ampolloso (2), Síndrome de Stevens-Johnson (1) y síndrome de hipersensibilidad. Ninguno Falleció.

Los medicamentos implicados que causaron la enfermedad fueron: difenilhidantoína (3), trimetropin con sulfametoxazol (4), piroxicam (2), carbamazepina (3), pseudoefedrina (2), en los restantes solo desencadenaron un caso y fueron ticarcilina, naproxeno, ácido acetil salicílico, aciclovir, metotrexate, metamizol, clorfeniramina, furoxona, medio de contraste, inmunoglobulina G, alopurinol y talidomida. (Tabla 4)

El patrón de reacción cutánea mas frecuente fue, el exantema maculo-papular con el 27% de los casos (7 pacientes) y le siguieron eritema pigmentado fijo medicamentoso diseminado (19.2%), vasculitis (12%), eritrodermia (7.6%), eritema multiforme (7.6%), urticaria (7.6%), fotosensibilidad (7.6%) síndrome de Stevens-Johnson (3.8%), y síndrome de hipersensibilidad (3.8%). eccema (3.8%). (Tabla 5)

La relación medicamento causal y cuadro clínico se muestra en la tabla 6. En las tablas 7 y 8 se resumen los datos de cada uno de los pacientes.

Estos son los hallazgos histopatológicos de cada tipo de reacción cutánea a fármacos, los pacientes con exantema maculo-papular fue, la presencia de células epidérmicas disqueratócicas, linfocitos a lo largo de la unión dermo-epidérmica, un escaso infiltrado de linfocitos perivascular superficial, acompañado en algunos casos de edema en dermis papilar y eosinofilia.

En el eritema fijo pigmentado por medicamentos los hallazgos histopatológicos fueron; vacuolización de la capa basal, células epidérmicas disqueratócicas, linfocitos a lo largo de la unión dermoepidérmica, y la presencia de eosinofilia y neutrofilia.

En vasculitis, se encontró; vasculitis leucocitoclástica, escaso infiltrado neutrofilico intersticial y perivascular, con depósito de fibrina y hemorragia, así como eosinofilia.

Los hallazgos en eccema por medicamentos fueron; espongiosis moderada a marcada con exocitosis de linfocitos y eosinófilos, vesículas intraepidérmicas, edema en dermis papilar con un infiltrado perivascular linfocitario y eosinófilo.

Los cambios histológicos en la eritrodermia son; paraqueratosis, hiperplasia con disminución o ausencia de la capa granulosa, queratinocitos necróticos y eosinofilia.

En eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson los cambios histopatológicos fueron semejantes; vacuolización de la basal, con zonas de necrosis epidérmica, disqueratosis, infiltrado celular inflamatorio en dermis, leve infiltrado linfocítico a lo largo de la unión dermo-epidérmica y eosinofilia.

Los cambios encontrados en reacciones de fotosensibilidad por medicamentos son; en la epidermis se encontró espongiosis con exocitosis de linfocitos y eosinófilos, infiltrado eosinofílico angiocéntrico, , además de dilatación vascular con edema de células endoteliales y edema variable en dermis papilar.

En urticaria las alteraciones histopatológicas son características y se encontro edema en dermis con vasodilatación y un infiltrado constituido por linfocitos, histiocitos, eosinófilos y neutrófilos de disposición perivascular.

Todas estas alteraciones histopatológicas coinciden con los cambios descritos para cada una de las farmacodermias, lográndose una correlación clinico-patológica en la mayoría los casos (96.2%). (Tabla 9)

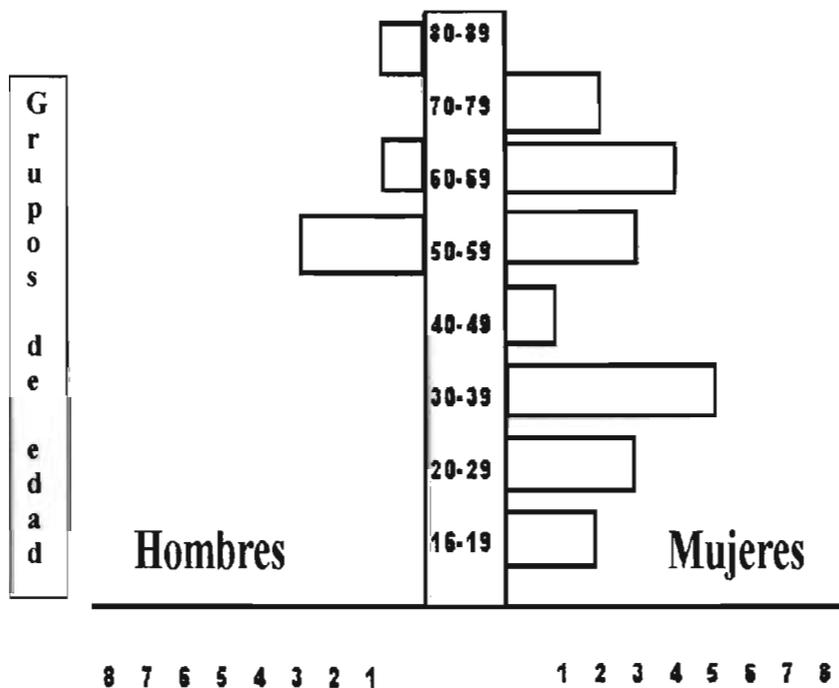
2.7 DISCUSION

Los resultados muestran una incidencia menor (0.78%) que la reportada en la literatura mundial, esto es debido a que en nuestro grupo de estudio no se incluyeron pacientes que tuvieran predisposición a presentar una toxidermia, como seria el caso de pacientes con SIDA/VIH, ni la ocasionada por medicamentos cuyas manifestaciones cutáneas sean predecibles.

De los 26 pacientes analizados el 77% lo representaron las mujeres y los grupos de edad más afectados se encontraban entre la quinta y sexta décadas de la vida. El exantema maculo-papular fue la manifestación cutánea mas frecuente y el segundo y tercer lugar lo ocuparon el eritema pigmentado fijo medicamentoso y la vasculitis. Los grupos de medicamentos mas comunes que causaron toxidermia fueron anticonvulsivantes (23%), antiinflamatorios no esteroideos (23%) y antibióticos (19.2%), y de los anticonvulsivantes el mayormente implicado fue difenilhidantoina, estos datos coinciden con las diferentes series realizadas.

Las toxidemias medicamentosas son diagnosticadas con facilidad cuando tienen historia y cuadro clínico característico, hacer el diagnóstico diferencial es importante, para poder ofrecer un tratamiento específico en forma oportuna y evitar posibles complicaciones, por lo que se han creado diferentes métodos para poder identificar una reacción cutánea secundaria a un medicamento como son, la pruebas cutáneas por escarificación e intradérmicas, del parche y fotoparche, pruebas de provocación, radioalergoabsorción (RAST) y transformación de linfocitos, sin embargo estas son utilizadas solo para algunos tipos de reacciones cutáneas por medicamentos y otras pueden ser peligrosas, por lo que su uso es controversial y no suelen dar resultados relevantes, además de su costo elevado. Por lo que el estudio histopatológico toma importancia ya que existen características histológicas específicas de cada uno de los patrones de reacciones cutáneas por medicamentos. Nosotros encontramos una correlación clinico-patológica en el 96.2% de los casos.

Promedio de edad: 48.5 años



Pacientes

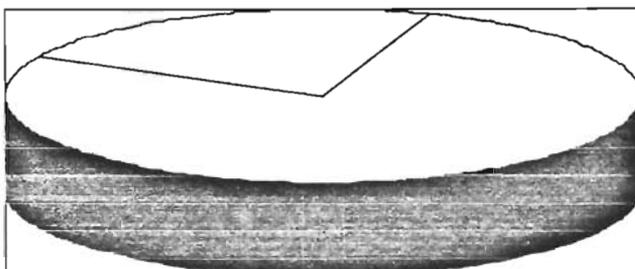
Gráfico 1.- Relación de la población con edad y sexo.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

TOTAL DE PACIENTES: 26

Mujeres: 77% (20)

Hombre: 23% (6)



mujeres hombres

Gráfico 2.- Porcentajes por género

PERIODO DE LATENCIA

Acelerado: menos de 1 hora.

| DIAGNOSTICO | FARMACO | EXPOSICIÓN PREVIA |
|-------------------------|----------------|------------------------------|
| Eritema pigmentado fijo | Naproxeno | Si |
| Eritema pigmentado fijo | Metamizol | Si |
| Urticaria | Furazolidona | Si |

Tabla 1

Inmediato: 1 hora a 3 días

| DIAGNOSTICO | FARMACO | EXPOSICION PREVIA |
|-------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Exantema maculo-papular | Ticarcilina | - |
| Eritema pigmentado fijo | Trimetropin/sulfametoxazol | Si |
| Exantema maculo-papular | Carbamazepina | - |
| Urticaria | Acido acetil salicilico | Si |
| Eritema pigmentado fijo | Trimetropin/sulfametoxazol | Si |
| Vasculitis | Medio Contraste Yodado | - |
| Eritema polimorfo | Difenilhidantoína | - |
| Eritema Pigmentado Fijo | Trimetropin/sulfametoaxol | Si |

Tabla 2

RETARDADO: más de 3 días

| DIAGNOSTICO | FARMACO | EXPOSICION PREVIA |
|----------------------------|----------------------------|------------------------------|
| Síndrome Stevens-Johnson | Difenilhidatoína | - |
| Eccema | Talidomida | - |
| Eritrodermia | Difenilhidantoína | - |
| Eritema Polimorfo | Trimetropin/sulfametoxazol | - |
| Exantema maculo-papular | Carbamazepina | - |
| Exantema maculo-papular | Inmunoglobulina G | - |
| Síndrome hipersensibilidad | Carbamazepina | - |
| Vasculitis | Pseudoefedrina | - |
| Fotosensibilidad | Piroxicam | - |
| Exantema maculo-papular | Pseudoefedrina | - |
| Vasculitis | Aciclovir | - |
| Exantema maculo-papular | Metotrexate | - |
| Eritrodermia | Clorfeniramina | - |
| Exantema maculo-papular | Alopurinol | - |
| Fotosensibilidad | Piroxicam | - |

Tabla 3

FARMACO CAUSAL Y NUMERO DE REACCIONES

| FARMACO | # REACCIONES |
|----------------------------|---------------------|
| Trimetropin/sulfametoxazol | 4 |
| Difenilhidantoína | 3 |
| Carbamazepina | 3 |
| Piroxicam | 2 |
| Pseudoefedrina | 2 |
| Naproxeno | 1 |
| Metamizol | 1 |
| Furazolidona | 1 |
| Ticarcilina | 1 |
| Acido acetilsalicílico | 1 |
| Medio de contraste yodado | 1 |
| Talidomida | 1 |
| Aciclovir | 1 |
| Metotrexate | 1 |
| Clorfeniramina | 1 |
| Alopurinol | 1 |
| Inmunoglobulina G | 1 |
| 17 FARMACOS | 26 PACIENTES |

Tabla 4

DIAGNOSTICO CLINICO

| DIAGNOSTICO | PACIENTES | PORCENTAJE |
|----------------------------|-----------|------------|
| Exantema máculo-papular | 7 | 27 |
| Eritema pigmentado fijo | 5 | 19.2 |
| Vasculitis | 3 | 12 |
| Fotosensibilidad | 2 | 7.6 |
| Eritrodermia | 2 | 7.6 |
| Eritema polimorfo | 2 | 7.6 |
| Urticaria | 2 | 7.6 |
| Eccema | 1 | 3.8 |
| Síndrome Stevens-Johnson | 1 | 3.8 |
| Síndrome Hipersensibilidad | 1 | 3.8 |

Tabla 5.- Diagnóstico clínico que incluye a la totalidad de la muestra.

CAUSAS DE LAS FARMACODERMIAS

| TIPO DE REACCION | FARMACO CAUSAL (# de pacientes) |
|-------------------------------|--|
| Exantema máculo-papular | Ticarcilina (1) Carbamazepina (2) Pseudoefedrina (1) Metotrexate (1) Inmunoglobulina G (1) Alopurinol (1) |
| Eritema Pigmentado Fijo | Trimetropin/sulfametoxazol (3) Naproxeno (1) Metamizol (1) |
| Vasculitis | Pseudoefedrina (1) Aciclovir (1) Medio Contraste Yodado (1) |
| Urticaria | Furazolidona (1) Acido acetil salicilico (1) |
| Eritema Polimorfo | Trimetropin/sulfametoxazol (1) Difenilhidantoína (1) |
| Fotosensibilidad | Piroxicam (2) |
| Síndrome de hipersensibilidad | Carbamazepina (1) |
| Síndrome Stevens-Johnson | Difenilhidantoína (1) |
| Eccema | Talidomida (1) |
| Eritrodermia | Difenilhidantoína (1) Clorfeniramina (1) |
| 10 tipos de reacciones | 17 tipos de fármacos |

Tabla 6

Casos registrados; Diagnósticos Clínicos e Histopatológicos

| No | Sexo | Edad | Diagnóstico clínico | Fármaco | Diagnóstico histológico |
|----|------|------|-----------------------------|----------------------------|------------------------------|
| 1 | F | 21 | Síndrome de Stevens-Johnson | DFH | Eritema polimorfo |
| 2 | F | 76 | Eccema | Talidomida | Dermatitis espongíótica |
| 3 | M | 65 | Exantema máculo-papular | Ticarcilina | Dermatitis por medicamentos |
| 4 | F | 27 | Fotosensibilidad | Piroxicam | Dermatitis dishidrótica |
| 5 | F | 45 | Eritema pigmentado fijo | Naproxeno | Compatible |
| 6 | F | 66 | Eritrodermia | DFH | Dermatitis espongíótica |
| 7 | F | 68 | Eritema polomorfo | Trimetropin/sulfametoxazol | Eritema polimorfo |
| 8 | F | 55 | Exantema máculo-papular | Carbamazepina | Dermatitis por medicamentos |
| 9 | F | 63 | Exantema máculo-papular | DFH | Dermatitis por medicamentos |
| 10 | F | 34 | Vasculitis | Pseudoefedrina | Ampolla subepidérmica |
| 11 | M | 81 | Fotosensibilidad | Piroxicam | Dermatitis dishidrótica |
| 12 | F | 75 | Exantema máculo-papular | Pseudoefedrina | Dermatitis por medicamentos |
| 13 | F | 45 | Vasculitis | Aciclovir | Vasculitis leucocitoclástica |

Tabla 7

Casos registrados; Diagnósticos Clínicos e Histopatológicos

| No | Sexo | Edad | Diagnóstico clínico | Fármaco | Diagnóstico Histológico |
|----|------|------|-------------------------------|------------------------------|------------------------------------|
| 14 | F | 25 | Urticaria | Acido acetil salicílico | Dermatitis perivascular |
| 15 | M | 55 | Exantema máculo-papular | Metotrexate | Dermatitis por medicamentos |
| 16 | F | 19 | Eritema Pigmentado fijo | Metamizol | Necolisis epidérmica tóxica |
| 17 | F | 52 | Eritrodermia | Clorfeniramina | Dermatitis espongiótica |
| 18 | F | 30 | Urticaria | Furazolidoma | Dermatitis perivascular compatible |
| 19 | F | 60 | Eritema Fijo Medicamentoso | Trimetropin/ sulfametoxazol | compatible |
| 20 | F | 32 | Síndrome de hipersensibilidad | Carbamazepina | Dermatitis espongiótica |
| 21 | F | 31 | Vasculitis | Medio contraste yodado | Vasculitis leucocitoclástica |
| 22 | F | 38 | Eritema polimorfo | DFH | Eritema polimorfo |
| 23 | M | 58 | Eritema pigmentado fijo | Trimetropin/ sulfametoxazol | Compatible |
| 24 | F | 16 | Exantema máculo-papular | Inmunoglobulina G | Dermatitis por medicamentos |
| 25 | M | 53 | Exantema máculo-papular | Alopurinol | Dermatitis por medicamentos |
| 26 | M | 56 | Eritema pigmentado fijo | Trimetropin / sulfametoxazol | Compatible |

Tabla 8

PORCENTAJE DE CORRELACION CLINICO-PATOLOGICA

| DIAGNOSTICO | # DE PACIENTES | % CORRELACION CLINICO-PATOLOGICA |
|----------------------------|-----------------------|---|
| Exantema maculo-papular | 7 | 100 |
| Eritema pigmentado fijo | 5 | 80 |
| Vasculitis | 3 | 66.6 |
| Urticaria | 2 | 100 |
| Eritema polimorfo | 2 | 100 |
| Eritrodermia | 2 | 100 |
| Fotosensibilidad | 2 | 100 |
| Síndrome hipersensibilidad | 1 | 100 |
| Eccema | 1 | 100 |
| Síndrome Stevens-Johnson | 1 | 100 |

Tabla 9



Figura 1

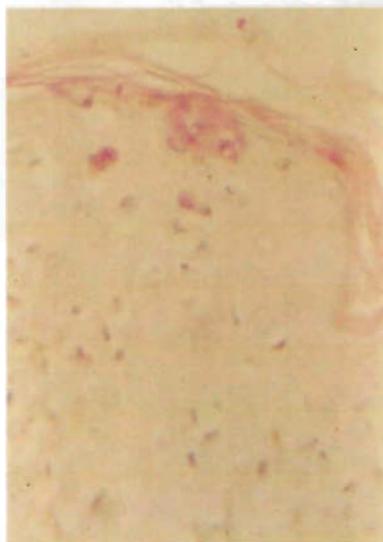


Figura 2

ERITRODERMIA

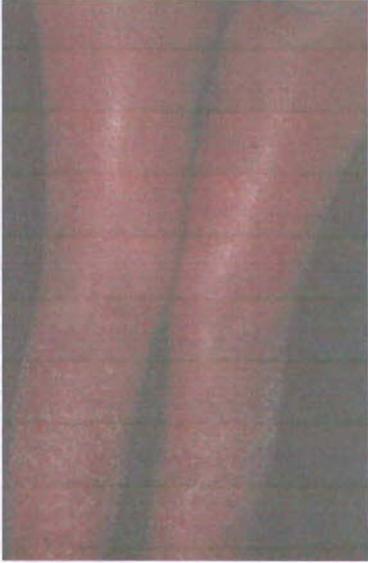


Figura 3

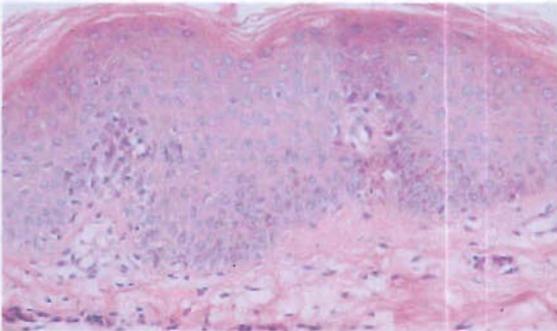


Figura 4

ERITEMA PIGMENTADO FIJO MEDICAMENTOSO



Figura 5



Figura 6



Figura 7

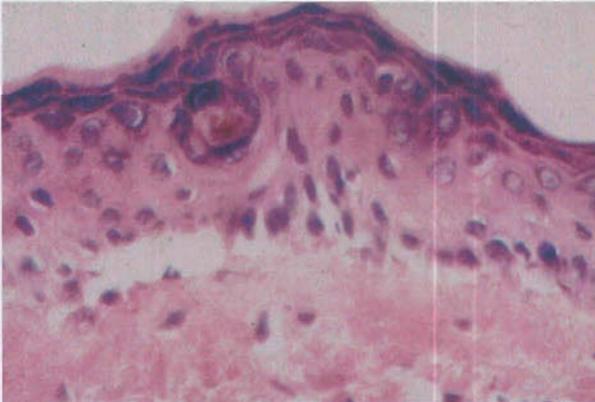


Figura 8

FOTOSENSIBILIDAD



Figura 9

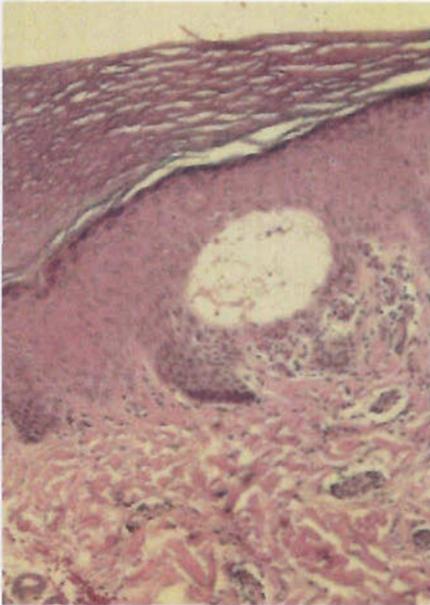


Figura 10

VASCULITIS



Figura 11

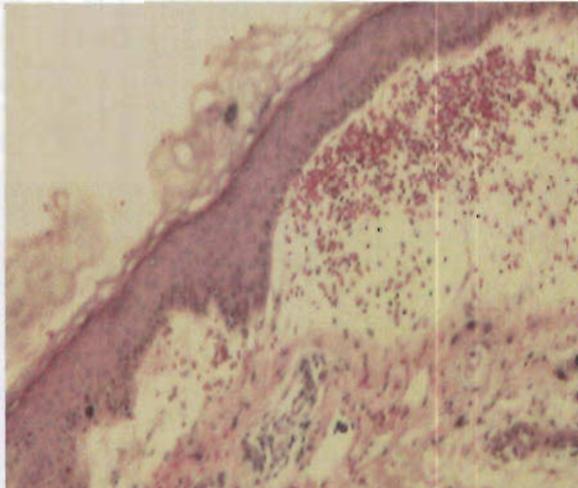


Figura 12

EXANTEMA MACULO-PAPULAR

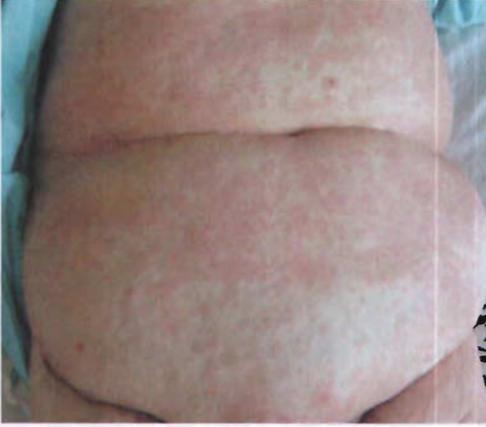


Figura 13



Figura 14



Figura 15



Figura 16

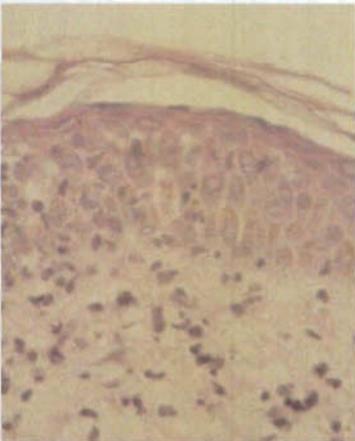


Figura 17

ERITEMAPOLIMORFO



Figura 18

URTICARIA



Figura 19

DERMATOLOGIA Y MICOLOGIA MEDICA
TOXIDERMIAS MEDICAMENTOSAS
CORRELACION CLINICO-PATOLOGICA

ANEXO

1.- Nombre: _____

2.- Afiliación: _____

3.- Edad: _____ 4.- Sexo: _____

5.- Antecedentes familiares de toxidermia medicamentosa:

6.- Antecedentes personales de toxidermia medicamentosa

7.- Medicamento causal: _____

8.- Uso previo de este: _____

9.- Motivo de Indicación _____

10.- Dosis _____

11.- Tiempo administrado previo al inicio de su dermatosis

12.- Descripción de la Dermatitis:

13.- IDX clínico: _____

14.- IDX Histológico _____

15.- Iconográfica _____

**DERMATOLOGIA Y MICOLOGIA MEDICA
TOXIDERMIAS MEDICAMENTOSAS
CORRELACION CLINICO-PATOLOGICA**

ANEXO 2

DECLARACION DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

- 1.- Entiendo que el estudio en que estoy participando no pone en riesgo ni mi salud ni mi vida.
- 2.-Toda información que concierne a mi persona durante este estudio es absolutamente confidencial
- 3.-Sé de los riesgos que puedo obtener en relación a la toma de biopsia de piel que requerirá de anestesia local y dejará cicatriz permanente
- 4.-Tengo el diagnóstico de toxidermia medicamentosa y se necesita de este estudio para correlación clínico-patológica
- 5.-Estoy conciente de que mi participación en este estudio es absolutamente voluntaria
- 6.-Después de haber leído lo anterior declaro:

a)He sido informado de la naturaleza de este proyecto de estudio y su propósito; en conformidad con la Declaración de Herlsinki (1964) y las Enmiendas en Tokio (1975), Venecia (1983) y Hong Kong (1989). Ley General de Salud y su reglamento para la investigación en humanos.

b)Sé que los requerimientos éticos locales han sido satisfechos.

c)Sé que este estudio será conducido con conformidad con los principios de las Buenas Prácticas Clínicas y los requerimientos regulatorios locales.

Nombre y Firma del Paciente

Nombre y Firma del Médico

Nombre y Firma del Testigo

Nombre y Firma del Testigo

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Crowson A MD. Recent advances in the pathology of cutaneous drug eruption. *Dermatol Clinics*, 1999;17, (3):538-560.
- 2.- Barbaud A MD, Trechot P MD, Commun N MD. Relevance of skin tests drugs in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*, 2001;45:265-68.
- 3.- Fiszenson F MD, Auzarie V MD, Descamps V MD. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol*, 2003;149:1018-1022.
- 4.- Sanchez E MD, Torres M MD, Mayorga C MD, Romano A MD. Adverse drug reactions with an immunological basis. *Allergy*, 2002;57:41-47.
- 5.- Beltrani V MD. Cutaneous manifestations of adverse drug reactions. *Immunology and Allergy Clinics of North America*, 1998;18 (4):868-895.
- 6.- Roujeau JC MD, Stern R MD. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *The N Eng Med*, 1994;10:1272-1279.
- 7.- Vervloet D MD, Durham S MD. Adverse reactions to drugs. *BMJ*, 1998;316:1511-1514.
- 8.- Baird B MD, De Villez R MD. Widespread bullous fixed drug eruption mimicking toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol*, 1988;127 (3): 170-174.
- 9.- Drake J MD, Dinehart S MD, Farmer E MD, Goltz R MD, Graham G MD, Lewis CH MD, Pariser D MD. Guidelines of care for cutaneous adverse drug reactions. *J Am Acad Dermatol*, 1996;35 (3):458-463.
- 10.-Edwards R MD, Wiholm B MD. Quality criteria for early signals of possible adverse drug reactions. *Lancet*, 1990;336:156-158.
- 11.-Shear N MD. Diagnosing Cutaneous Adverse Reactions to Drugs. *Arch Dermatol*, 1990;126:94-97.
- 12.-Gruchalla R MD. Clinical assessment of drug-induced disease. *Lancet*, 2000;356:1511-1516.
- 13.-Michael B MD. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol*, 2001;137 (6):765-770.
- 14.-Yoo G MD, Chang S MD, Kim H MD, Choi J MD. Cutaneous relapse of angioimmunoblastic lymphadenopathy type peripheral T-cell lymphoma mimicking an exanthematous drug eruption. *Int J Dermatol*, 2003;43:816-118.
- 15.-Sawai T MD, Danno K MD. Pityriasis rosea-like eruption in a patient receiving omeprazole. *Br J Dermatol*, 1996;135:652-668.
- 16.-Yeung C MD, Ma S MD, Hon C MD, Peiris M MD. Aetiology in sixteen cases of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome admitted

- within eight months in a teaching hospital. *Acta Derm Venereol*, 2003;83:179-182.
- 17.-Sachs B MD, Erdmann S MD, Merk H MD. In vitro drug allergy detection system incorporating human liver microsomes in chlorazepate-induced skin rash: drug-specific proliferation associated with interleukin-5 secretion. *Br J Der*. 2001;144:316-320.
- 18.-Lammintausta K MD, Tokola R MD. Cutaneous adverse reactions to clindamycin: results of skin test and oral exposure. *Br J Dermatol* 2002;146:643-648.
- 19.-Eliaszewicz M MD, Flahault A MD, Roujeau JC MD. Prospective evaluation of risk factors of cutaneous drug reactions to sulfonamides in patients with AIDS. *J Am Acad Dermatol*, 2002;47:40-46.
- 20.-Wright R MD. Atopic dermatitis-like eruption precipitated by infliximab. *J Am Acad Dermatol*, 2003;123:160-161.
- 21.-Bayazit E MD. Specific site involvement in fixed drug eruption. *J Am Acad Dermatol*, 2003;149:1003-1007.
- 22.-Sven Z MD, Kaufmann L MD, Boehncke R MD. Reproducible identification of the causative drug of a fixed drug eruption by oral provocation and lesional patch testing. *Contact Dermatitis*, 2002;46 (6):352-353.
- 23.-Monzón S MD, Garcés M MD, Lezaun A MD, Colás C MD. Positive patch in hypersensitivity to lamotrigine, 2002;47 (6):361-362.
- 24.-Barbaud A MD, Goncalo M MD, Bruynzeel D MD, Bircher A MD. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*, 2001;45 (6):321-328.
- 25.-Kauppinen K MD, Stubb S MD. Drug eruptions: Causative agents and clinical types. *Acta Derm Venereol*, 1984;64:320-324.
- 26.-Siripen P MD, Charoen C MD. Drug eruption in Bangkok: 1-year study at Ramathibodi Hospital. *Int J Dermatol*, 1998;37 (10):747-751.
- 27.-Vozza A MD, Ruocco V MD. Identifying skin reactions to drugs. *Int J Dermatol*, 1993;32 (7):469-479.
- 28.-Bigby M MD, Jick S MD, Amdt K MD. Drug-induced cutaneous reactions. *JAMA*, 1986;256:3358-3363.
- 29.-Magro C MD, Crowson A MD, Schapiro B MD. The interstitial granulomatous drug reaction a distinctive clinical and pathological entity. *J Cutan Pathol*, 1998;25:72-78.
- 30.-Walter F. Lever, et al, *Histopatología de la piel*, 7a edición, 1990:151-153.