



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

TÍTULO

*PATRONES HISTOPATOLÓGICOS EN REACCIONES CUTÁNEAS  
ADVERSAS A MEDICAMENTOS.*

TESIS QUE PRESENTA

*DR. PEDRO MAURILIO FERNÁNDEZ TORRES*

PARA OBTENER EL DIPLOMA

EN LA ESPECIALIDAD EN

*ANATOMÍA PATOLÓGICA*



ASESOR: DR. LUIS GUILLERMO CASTELLANOS PALLARES

---

CIUDAD DE MÉXICO

FEBRERO 2017



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**

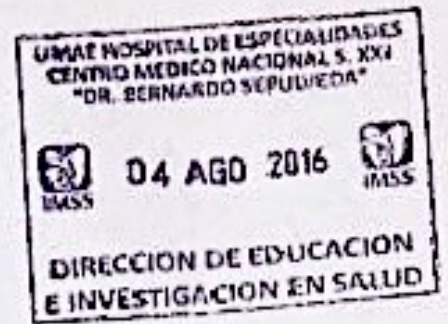


**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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.

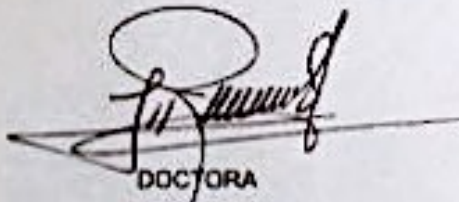


DOCTORA

DIANA G. MENEZ DÍAZ

JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAЕ HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

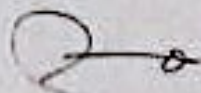


DOCTORA

ROCÍO L. ARREOLA ROSALES

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

UMAЕ HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTOR

LUIS GUILLERMO CASTELLANOS PALLARES

ESPECIALISTA EN ANATOMÍA PATOLÓGICA

UMAЕ HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



**Dictamen de Autorizado**

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud **3601** con número de registro **13 CI 09 015 184** ante COFEPRIS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI,  
D.F. SUR

FECHA **01/06/2016**

**DR. LUIS GUILLERMO CASTELLANOS PALLARES**

**P R E S E N T E**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**Patrones histopatológicos en reacciones cutáneas adversas a medicamentos**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de Ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A U T O R I Z A D O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro

R-2016-3601-88

ATENTAMENTE

**DR. (A). CARLOS FREDY CUEVAS GARCÍA**

Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 3601

**IMSS**

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

## **AGRADECIMIENTOS**

**A Dios**

**A mis padres y mi hermana**

**A mi familia**

**A mis profesores y compañeros**

## ÍNDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	4
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	7
OBJETIVOS	8
MATERIALES Y MÉTODOS	8
VARIABLES	9
ESTRATEGIA DEL ESTUDIO	10
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES	28
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29

## RESUMEN

**Introducción:** Las reacciones adversas a medicamentos son relativamente frecuentes, siendo las manifestaciones cutáneas las más observadas, y aunque generalmente son autolimitadas, en algunos casos pueden ser graves e incluso fatales. Lo prioritario en la evaluación de las reacciones cutáneas adversas a medicamentos queda establecido en la identificación y distinción de las reacciones graves, que incluyen el síndrome de Stevens Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos/reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), a las que debe añadirse la pustulosis exantemática aguda generalizada. Las RCAM pueden variar de manera considerable tanto clínica como histológicamente. Los diferentes tipos de reacciones a fármacos se agrupan en función al patrón clínico e histológico. Las cuatro reacciones más comunes en la piel son morbiliformes (exantemática), urticarial, eritema fijo pigmentado, y el espectro de necrólisis epidérmica tóxica/Síndrome de Stevens-Johnson. Los patrones histopatológicos son inespecíficos, de ahí la importancia en la correlación clínico patológica. Muchas de estas enfermedades también son indistinguibles de las formas clásicas (por ejemplo Síndrome de Sweet, pénfigo, entre otros.)

**Objetivo:** Identificar los patrones histopatológicos mas frecuentes que se encuentran en las RCAM, en biopsias de pacientes con sospecha clínica de ésta. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo, transversal, observacional y analítico. Solicitudes de estudio histopatológico de biopsias de piel en el hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI, con sospecha clínica de RCAM, en el periodo de Enero del 2014 a Diciembre del 2015. **Resultados:** Se revisaron en total 12,052 solicitudes; 821 (6.8%) correspondieron a biopsias de piel, 46 casos con diagnóstico de RCAM. Las mujeres representaron el 60.8% de la población estudiada. Las enfermedades subyacentes mas frecuentes de la población estudiada fueron neoplasias, infecciones y enfermedades reumatológicas. El diagnóstico clínico mas frecuentemente fue toxicodermia SE (Sin especificar) en 41.3% (19 casos), El patrón histopatológico de dermatitis de interfase se diagnosticó en el 17.3% de las biopsias (8 pacientes), seguido por el eritema polimorfo (13%, 6 pacientes) y el SSJ/NET (13%, 6 pacientes). **Discusión:** La sospecha clínica es esencial para poder fundamentar un diagnostico histopatológico de RCAM. Sin embrago, en ocasiones es imposible decantarse hacia una etiología por medicamentos, o excluir este diagnostico, debido a la

sobreposición de criterios tanto clínicos como histopatológicos. Los datos histológicos que pueden apoyar el diagnóstico de RCAM son: presencia de eosinófilos, células plasmáticas (en algunas reacciones), extravasación de eritrocitos, apoptosis de queratinocitos, linfocitos activados, edema urticarial y edema del endotelio vascular. **Conclusiones:** Los múltiples medicamentos prescritos, las múltiples apariencias clínicas y la gran diversidad de patrones histopatológicos, hacen de las RCAM un diagnóstico complicado, para el cual se tienen que conjugar diversos criterios, donde la biopsia de piel tiene un papel esencial. El patólogo debe diagnosticar las RCAM con base en el patrón histopatológico como necrosis epidérmica, dermatitis de interfase, urticariforme, purpúrica y espongiótica, los cuales son idénticos a los patrones no causados por fármacos



<b>1. Datos del alumno (Autor)</b>	
Apellido Paterno	Fernández
Apellido Materno	Torres
Nombre (s)	Pedro Maurilio
Teléfono	55 43 63 42 94
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Médico cirujano especialista en Anatomía Patológica
No. de cuenta	305245517
<b>2. Datos del asesor</b>	
Apellido Paterno	Castellanos
Apellido Materno	Pallares
Nombre (s)	Luis Guillermo
<b>3. Datos de la tesis</b>	
Título	Patrones histopatológicos en reacciones cutáneas adversas a medicamentos
No. de páginas	25
Año	2017
Número de registro	R-2016-3601-88

## INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define una reacción adversa a medicamentos como una respuesta a un fármaco que es nociva, no planeada o no deseada que ocurre en las dosis utilizadas normalmente en los seres humanos para la prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de la función fisiológica (1). La piel, los pulmones, los riñones, el hígado y los ganglios linfáticos pueden estar afectados por separado o en diversas combinaciones (2). La piel es el órgano más frecuentemente reportado en reacciones adversas a medicamentos (3).

Las reacciones adversas a medicamentos se pueden dividir en tres categorías: tipo A, tipo B y tipo C. Las reacciones tipo A, son predecibles y están relacionados con las acciones farmacológicas conocidas, o el metabolismo del medicamento, e incluye los efectos secundarios, la toxicidad por fármacos y las interacciones medicamentosas. Las reacciones tipo B son poco frecuentes e impredecibles. no tienen una patogenia alérgica e incluyen reacciones farmacológicas idiosincrásicas, exacerbación de una condición preexistente y reacciones medicamentosas pseudoalérgicas. Las reacciones Tipo C son raras, mediadas inmunológicamente, y se desarrollan como consecuencia de la exposición previa al fármaco. La mayoría de los fármacos son de bajo peso molecular (menos de 1000 Daltons) y por lo tanto por su propia cuenta son incapaces de provocar una respuesta inmune. Al funcionar como haptenos, se conjugan con proteínas plasmáticas transportadoras o componentes de membrana celular y así desarrollan potencial inmunogénico. La capacidad de la mayoría de los fármacos para provocar una respuesta inmune depende, por tanto, si es capaz de unirse a proteínas circulantes o de tejido. Varios mecanismos pueden estar implicados en las reacciones de hipersensibilidad cutáneas inducidas por fármacos, incluyendo: reacciones tipo I mediadas por IgE, reacciones tipo III mediadas por inmunocomplejos y reacciones tipo IV de hipersensibilidad retardada (4).

Cualquier medicamento es una causa potencial de una reacción adversa. Los principales incluyen antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), agentes psicotrópicos, beta bloqueadores, antagonistas del calcio, tiazidas, inhibidores de la ECA, y el oro (2). Incluso, los conservadores y colorantes en los alimentos, pueden producir reacciones adversas indistinguibles

de los producidos por medicamentos; estos agentes siempre deben tenerse en cuenta en el contexto de una aparente reacción a medicamentos (2).

Las reacciones cutáneas adversas por medicamentos (RCAM) ocurren en aproximadamente el 2,2% de los pacientes hospitalizados. En la práctica clínica, son un motivo frecuente de consulta, que comprende 2% de las consultas totales en los departamentos de dermatología y el 5% de los ingresos hospitalarios en el servicio de dermatología (5). Ocurren con más frecuencia en mujeres, pacientes de edad avanzada e inmunocomprometidos, y la incidencia aumenta con la cantidad de medicamentos que se administran (6).

La presentación clínica de las RCAM es muy diversa. Algunas publicaciones mostraron que las más frecuentes son el exantema morbiliforme, seguido de la reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) / necrólisis epidérmica tóxica (NET), eritema multiforme, vasculitis, urticaria, pustulosis exantemática generalizada aguda, eritrodermia, sobreposición DRESS / SSJ, y eritrodisestesia palmo-plantar (7,8).

El diagnóstico definitivo de una RCAM es complejo y está basado en numerosos elementos: historia clínica que sugiere que la erupción está relacionado temporalmente con el consumo de un medicamento, la morfología de la erupción, el examen histopatológico de la biopsia de piel (9), además, que otra causa alternativa sea poco probable, que remita después de que se deja de consumir o aplicar el medicamento, y que se repita después de la reexposición (10).

El espectro de presentaciones histopatológicas de las erupciones de medicamentos, no es menor a las presentaciones clínicas. En 1997, Ackerman destacó que “Los medicamentos pueden provocar cualquiera de los nueve patrones histológicos básicos de las enfermedades inflamatorias de la piel” (11). Por lo tanto la correlación clínico patológica es indispensable para una adecuada aproximación diagnóstica. Estos patrones son indistinguibles de las enfermedades primarias (por ejemplo, el pénfigo primario es idéntico microscópicamente al pénfigo causado por medicamentos) (12). Los patrones histológicos más frecuentes asociados con RCAM son el patrón de vacuolar de interfase, seguida por urticaria, vasculitis, púrpura, dermatitis neutrofílica, pustulosis exantemática aguda generalizada, y erupción liquenoide (8).

El estudio de diferentes variables genéticas que pueden influir en la respuesta individual a los fármacos mediante la farmacogenética ha experimentado un importante desarrollo en los últimos años. Las reacciones adversas son imposibles de predecir de forma individual, sin embargo

estudios recientes de farmacogenómica y la demostración de una estrecha relación entre el MHC clase I y algunas reacciones de hipersensibilidad cutánea a determinados fármacos supone en la actualidad un formidable avance de cara a la medicina personalizada (13,14).

Los estudios se han centrado sobre todo en el área de los genotipos HLA y su posible asociación con reacciones cutáneas graves. En la actualidad se han descrito asociaciones de alelos HLA específicos y algunas reacciones graves a algunos medicamentos en determinados grupos poblacionales, como: HLA-B\*1502 y el SSJ/NET inducido por carbamacepina o fenitoína, HLA-B\*5801 y SJS/NET inducido por alopurinol o HLA-B\*5701 e hipersensibilidad por abacavir. La relación entre el alelo HLA-B\*5701 y el abacavir es tan fuerte que algunos estudios han demostrado que permiten reducir la incidencia de las reacciones de hipersensibilidad y la FDA ha recomendado el screening previo a la prescripción. Otros estudios también han sido de ayuda por ejemplo con las reacciones a carbamacepina. Además también se ha sugerido un efecto protector del HLA, como en la presencia de HLA-B\*0702 contra las reacciones adversas graves por carbamacepina en raza caucásica. En la actualidad se plantea si el screening farmacogenético puede predecir el riesgo de reacciones de hipersensibilidad, aunque existen dificultades adicionales como la prevalencia variable de un alelo específico en una población determinada o la falta de disponibilidad de métodos rápidos de detección (15,16).

A pesar de que la epidemiología exacta de las RCAM es difícil de establecer debido a los métodos cuestionables en la recolección de datos, es un hecho bien conocido que estas se producen con frecuencia. El diagnóstico es complejo, ya que su apariencia clínica es, en la mayoría de los casos, indistinguible de su contraparte idiopática. El análisis histopatológico es muy útil en estos casos. Como se ha establecido, los medicamentos pueden provocar amplia variedad de patrones en las enfermedades inflamatorias de la piel y tejido subcutáneo, y ningún patrón es exclusivo de estas reacciones. Es útil considerar una RCAM en los casos que se identifican dos patrones en la misma muestra; los eosinófilos presentan una clave diagnóstica ya que están presentes en numerosas reacciones adversas a medicamentos. Sin embargo, hay que tener cuidado en no considerarlos la panacea de diagnóstico histológico de una RCAM ya que pueden estar presentes en muchas otras enfermedades. Por el contrario, la ausencia de eosinófilos no descarta una erupción de drogas. En otras palabras, pueden o pueden no estar presentes en estas reacciones. El diagnóstico de las RCAM debe hacerse en los casos en que la reacción de la piel se

produce después de la ingestión de un fármaco y cese tras su suspensión. Sin embargo, se debe hacer en la combinación de datos histológicos, y curso clínico (5).

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Debido a que no existen criterios histopatológicos específicos que nos indiquen en una biopsia de piel que esta es causada por medicamentos, la amplia variabilidad de patrones morfológicos causada por un mismo medicamento, además de la polifarmacia que se presenta en algunos pacientes de edades avanzadas, ocasiona que el diagnóstico de reacciones cutáneas adversas a medicamentos sea compleja para el anatomopatólogo; la correlación clínico patológica es indispensable para una aproximación diagnóstica.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo general.**

Identificar los patrones histopatológicos mas frecuentes que se encuentran en RCAM, en biopsias de pacientes con sospecha clínica de ésta.

### **Objetivos particulares.**

1. Correlación clínico patológica en biopsias con sospecha de daño por medicamentos en un hospital de tercer nivel de atención medica.
2. Identificar la variedad de patrones histológicos cutáneos inflamatorios causados por un mismo medicamento.
3. Identificar que medicamentos son los más asociados a reacciones cutáneas adversas en un hospital de tercer nivel de atención medica.
4. Evaluar la prevalencia de reacciones cutáneas adversas a medicamentos en un hospital de tercer nivel de atención medica

## **MATERIAL Y METODOS**

### *Diseño del estudio*

Se trata de un estudio retrospectivo, transversal, observacional y analítico

## **POBLACIÓN EN ESTUDIO**

Pacientes sometidos a biopsias de piel en el hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI, con sospecha clínica de RCAM, en el periodo de Enero del 2014 a Diciembre del 2015.

### A. Criterios de Selección

#### 1. Criterios de Inclusión

- a. Biopsias de piel con solicitudes de estudio histopatológico, en las que se haya sospechado clínicamente RCAM.

## 2. Criterios de Exclusión

- a. Biopsias de piel con solicitud de estudio histopatológico sin sospecha clínica de RCAM.
- b. Biopsias de piel con sospecha clínica de RCAM, con diagnóstico histopatológico sin patrón inflamatorio (p ej. neoplásico)

## 3. Criterios de Eliminación

- a. Casos en los que no se encuentren disponibles en el archivo, solicitudes, laminillas y bloques para su revisión.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

Variable	Descripción conceptual	Definición operacional	Tipo de variable y escala de medición
<i>Genero</i>	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, entendido este desde un punto de vista sociocultural en lugar de exclusivamente biológico.	Grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, entendido este desde un punto de vista sociocultural en lugar de exclusivamente biológico.	Cualitativa nominal dicotómica Hombre/mujer
<i>Edad</i>	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales	Tiempo que ha vivido una persona o ciertos animales o vegetales	Cuantitativa discreta años cumplidos
<i>Medicamento</i>	Sustancia que, administrada interior o exteriormente a un organismo, sirve para prevenir, curar o aliviar la enfermedad y corregir o reparar las secuelas de esta.	Sustancia que administrada interior o exteriormente a un paciente, provoca una reacción que es identificada clínica e histológicamente.	Cualitativa nominal Tipo de medicamento ejemplo: naproxen, diclofenaco, amlodipino.

<i>Patrón histopatológico</i>	Modelo que sirve de muestra para sacar otra cosa igual.	Tipo y localización de la reacción inflamatoria, en conjunto con cambios estructurales y celulares encontrados en una biopsia de piel.	Cualitativa nominal p ej. lesión de interfase, liquenoide, vasculitis.
<i>Presentación clínica</i>	Aspecto exterior de algo.	Características y localización de la dermatosis.	Cualitativa nominal p ej. SSJ, exantema morbiliforme, urticaria.
<i>Diagnóstico Clínico</i>	Determinación de la naturaleza de una enfermedad mediante la observación de signos y síntomas.	Dermatosis localizada o diseminada, secundaria a la administración de un fármaco.	Reacción cutánea adversa a medicamentos

## **ESTRATEGIA DEL ESTUDIO**

Se revisó en el archivo del servicio de Anatomía Patológica del HE CMNSXXI las solicitudes de estudio histopatológico de biopsias de piel con diagnóstico o sospecha clínica de RCAM; las preparaciones histológicas fueron teñidas con hematoxilina y eosina (HyE), con proceso histopatológico de rutina, corte a 4 micras y teñidas con HyE.

Se recolectaron datos de las solicitudes como el año, folio de estudio histopatológico, edad, género, localización de la dermatosis, sitio de biopsia, medicamentos implicados, tiempo de presentación, diagnóstico clínico y el diagnóstico histopatológico completo para cada estudio encontrado. Se revisaron las laminillas de cada estudio y se analizaron los patrones morfológicos inflamatorios de cada biopsia, datos histopatológicos característicos y se correlacionaron con los datos clínicos.

## **INTERVENCIÓN**

No hay intervención



## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

La organización, síntesis y comunicación de datos se realizó utilizando estadística descriptiva de acuerdo a la distribución de los datos, género y edad, con medias, medianas y rangos, con representación mediante diagramas de barras y sectoriales.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Este estudio se ajusta a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en materia de experimentación en seres humanos, y así como a la declaración de Helsinki, con modificación en el congreso de Tokio, Japón en 1983. De acuerdo al artículo 17 del reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, es un estudio sin riesgo ya que no involucra toma de muestra o un manejo distinto al habitual.

No se incluyen nombres ni trabajaré con pacientes en este estudio, solo se utilizarán biopsias de una base de datos ya existente en el archivo del servicio de patología, identificadas con números de folio para cuidar la confidencialidad de los pacientes.

Beneficios a la institución: Este estudio evalúa la correlación clínico-patológica, identifica factores de riesgo asociados, medicamentos implicados, presentación clínica y patrones histopatológicos que se observan en nuestra población, además de contribuir con información y datos epidemiológicos a la comunidad médica para otorgarles herramientas diagnosticas con el fin de un adecuado tratamiento para el paciente con RCAM.

### *Consideraciones de la Norma e Instructivos Institucionales*

Este estudio se ajusta a las normas e instructivos institucionales en materia de investigación científica, por lo tanto se realizará hasta que haya sido aprobado por el comité local de investigación.

## **RECURSOS, FINANCIAMIENTO Y FACTIBILIDAD**

Recursos humanos: Residente de patología y un médico anatomopatólogo de base, Médicos dermatólogos.

Recursos materiales: Computadora, microscopio, solicitudes de estudios histopatológicos y laminillas de los casos seleccionados.

Recursos financieros: Este estudio se llevo a cabo con los recursos proporcionados por el hospital sede, y otorgados en base al presupuesto anual destinado al Servicio de Anatomía Patológica.

## RESULTADOS

Se revisó del archivo del servicio de Anatomía Patológica del Hospital de Especialidades Centro Medico Nacional Siglo XXI las solicitudes de estudio histopatológico en el periodo comprendido de Enero del 2014 a Diciembre del 2015, con total de 12,052 solicitudes; 821 (6.8%) correspondieron a biopsias de piel, de las cuales se seleccionaron 46 casos que tenían como diagnóstico o sospecha clínica reacción cutánea adversa a medicamentos. Las mujeres representaron el 60.8% (n=28) de la población estudiada. El rango de edad fue de 17 a 94 años con una media de 47 años. El promedio de tiempo entre la aparición de la dermatosis y la consulta dermatológica con toma de biopsia fue de 11 días (rango de 1-60 días) (**Tabla 1**). De los 46 casos, en 21 (45.6%) solo se sospechaba de un medicamento causal (**Tabla 2**). Las enfermedades subyacentes mas frecuentes de la población estudiada fueron neoplasias, infecciones y enfermedades reumatológicas (**Tabla 3**).

Tabla 1. Epidemiología de las RCAM

Total	Relación H:M	Rango de edad (Promedio) Años	Tiempo de presentación de la manifestación cutánea (Promedio - Moda) Dias
46	18:28 (1:1.5)	17-94 (47)	1-60 (11-7)

Tabla 2. Número de medicamentos implicados por paciente

No. de Medicamentos	No. de pacientes	Porcentaje (%)
1	21	45.6
2	6	13
3 ó mas	4	8.6
ND	15	32.6

Tabla 3. Enfermedades subyacentes

Enfermedad	No.	Porcentaje (%)
Neoplásicas	10	21.7
Infeciosas	6	13
Reumatológicas	6	13
Neuropsiquiátricas	5	10.8
Crónico-degenerativos	3	6.5
Otros	3	6.5
ND	13	28.2

Los medicamentos que se sospechaba clínicamente eran causantes de la RCAM fueron clasificados en diez grupos: anticonvulsivos, antineoplásicos, antibióticos, antigotosos, inmunosupresores, esteroides, antiretrovirales, antiinflamatorios no esteroides, sulfonamidas y misceláneos. Los medicamentos anticonvulsivos fueron los más frecuentemente implicados en las RCAM en este estudio, seguidos por los antineoplásicos y los antibióticos; cabe destacar que en 15 casos la solicitud de estudio no proporcionaban información sobre los medicamentos administrados (Tabla 4 y Gráfica 1).

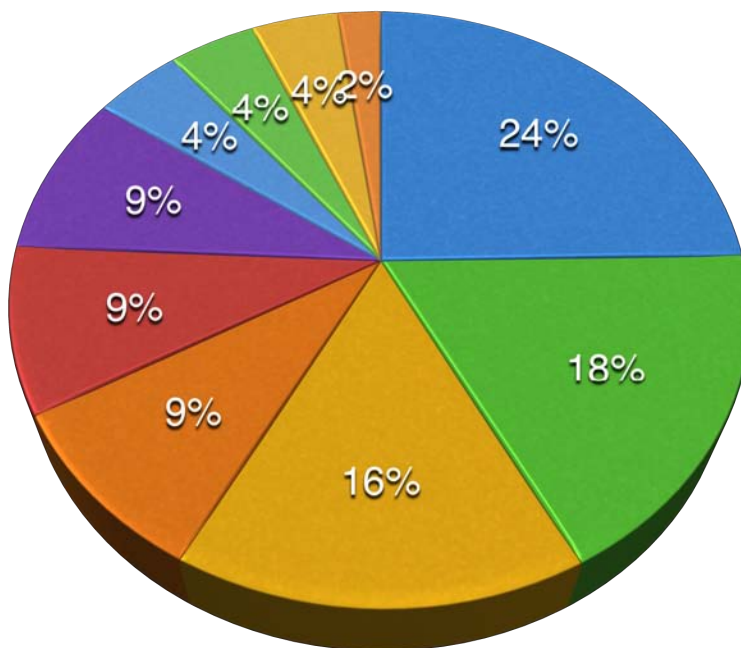
Tabla 4. Medicamentos implicados

Grupo	Total	Medicamentos
Anticonvulsivos	11	Fenitoina (4), Lamotrigina (2), Topiramato (2), Carbamacepina (2), Levetiracetam.
Antineoplásicos	8	Sorafenib, Imatinib, Hidroxiurea, Citarabina, Antraciclinas, Carboplatino, Etopósido, Paclitaxel.
Misceláneos	7	Pentoxifilina, Infliximab, Hidroxicina, Ondansetrón, Benzodiacepinas, Pravastatina, Ácido Urodesoxicólico.
Antibióticos	4	Ciprofloxacino, Ampicilina, B lactámicos (SE)*, Antibióticos de amplio espectro (SE).
Antigotosos	4	Alopurinol
Inmunosupresores	4	Metotrexate (2), Azatioprina, Ciclosporina.

Grupo	Total	Medicamentos
<b>Esteroides</b>	2	Prednisona
<b>Antiretrovirales</b>	2	Antiretrovirales (SE).
<b>AINES</b>	2	Meloxicam, AINES (SE).
<b>Sulfonamidas</b>	1	Sulfasalazina

- Anticonvulsivos      ● Antineoplásicos      ● Miscelaneos      ● Antibióticos      ● Antigotosos
- Inmunosupresores      ● Esteroides      ● Antiretrovirales      ● AINES      ● Sulfonamidas

Grafica 1. Medicamentos implicados

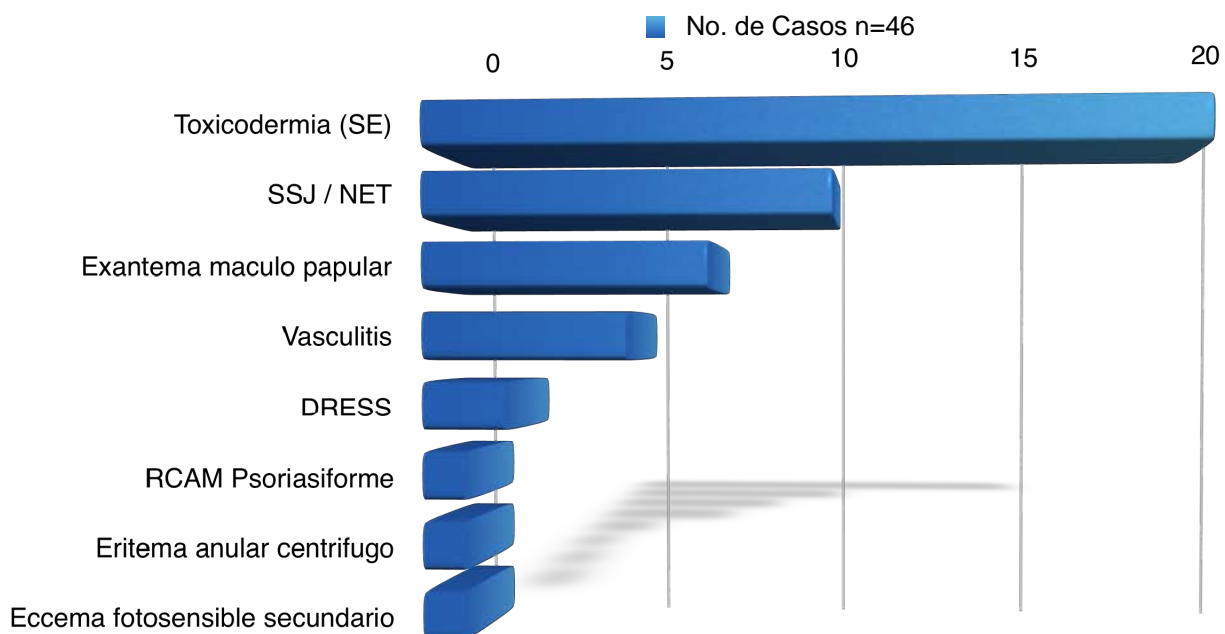


El diagnóstico clínico más frecuentemente encontrado fue toxicodermia SE (Sin especificar) en 41.3% (19 casos), seguido por el síndrome de Stevens-Johnson / Necrolisis epidérmica tóxica (21.7%, 10 pacientes), y el Exantema maculo-papular (15.2%, 7 pacientes) (Tabla 5 y Gráfica 2).

Tabla 5. Diagnósticos Clínicos

Diagnóstico	No. de Casos n=46	%	Medicamentos
<b>Toxicodermia (SE)</b>	19	41.3	Hidroxiurea, Carbamacepina, Ácido Urodesoxicólico, Azatioprina, Prednisona, Fenitoina, Topiramato, Levetiracetam, Antiretrovirales (SE), Ampicilina, Hidroxicina, Ciclosporina, Citarabina, Antraciclinas, Metotrexate, Meloxicam, Alopurinol, Benzodiacepinas.
<b>SSJ / NET</b>	10	21.7	Lamotrigina, Fenitoina, Topiramato, Carbamacepina, Alopurinol.
<b>Exantema maculo papular</b>	7	15.2	Carboplatino, Etopósido, Ondansetrón, Paclitaxel, Ciprofloxacino, Antiretrovirales (SE), Antibiótico de amplio espectro (SE).
<b>Vasculitis</b>	5	10.8	Pentoxifilina, Sulfasalazina, B lactámicos, AINE'S (SE).
<b>DRESS</b>	2	4.3	Alopurinol, Pravastatina.
<b>RCAM Psoriasiforme</b>	1	2.1	Imatinib.
<b>Eritema anular centrifugo</b>	1	2.1	Metotrexate, Infliximab.
<b>Eccema fotosensible secundario</b>	1	2.1	Sorafenib.

Gráfica 2. Diagnósticos clínicos

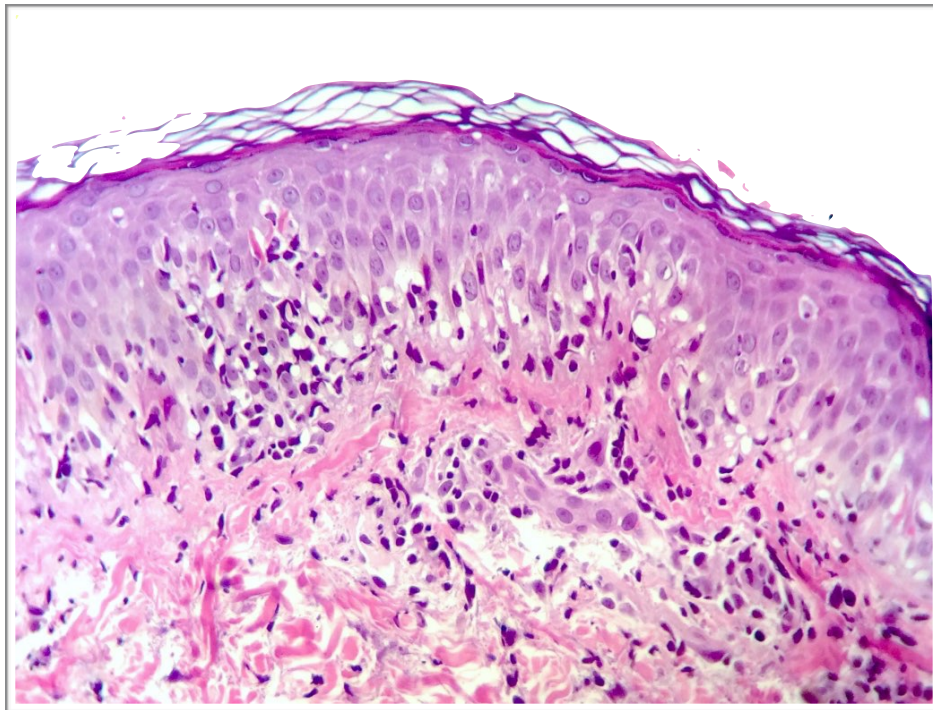
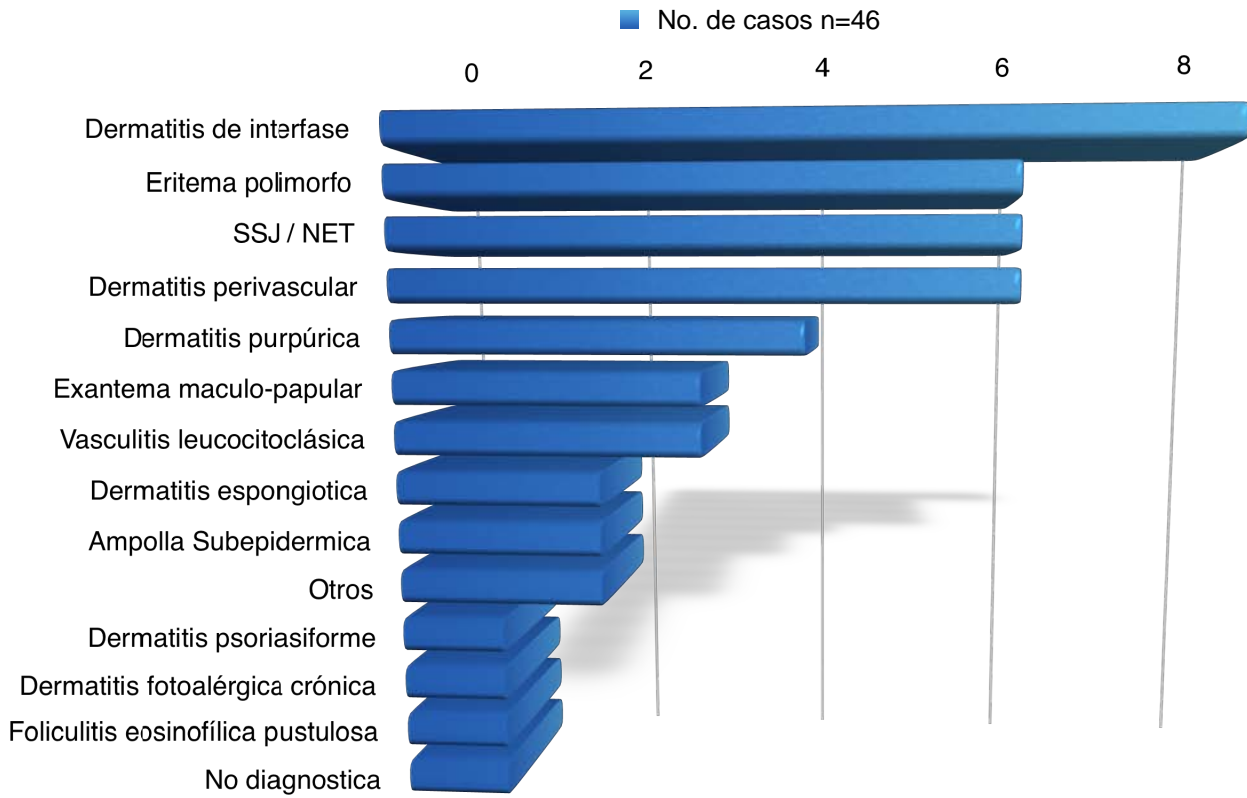


Dentro del espectro de patrones histopatológicos de inflamación, se identificaron hasta 12 patrones, la dermatitis de interfase se diagnosticó en el 17.3% de las biopsias (8 pacientes), seguido por el eritema polimorfo (13%, 6 pacientes) y el SSJ/NET (13%, 6 pacientes) (**Tabla 6 y Gráfica 3**). Los cambios histopatológicos de los casos mas significativos se exponen en las **Imágenes 1 a 11**.

Tabla 6. Diagnósticos histopatológicos

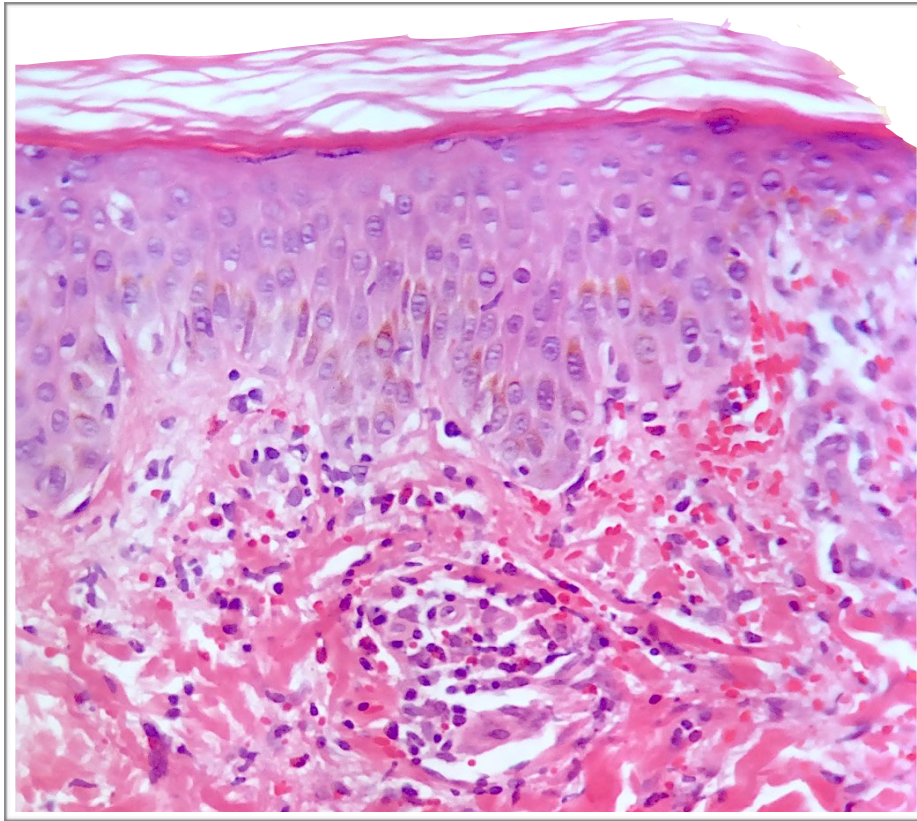
Diagnóstico	No. de casos n=46	%	Medicamentos
<b>Dermatitis de interfase</b>	8	17.3	Carboplatino, Etopósido, Ondansetrón, Paclitaxel, Metotrexate, Hidroxicina, Prednisona, Ciclosporina, Carbamacepina, Fenitoina, Topiramato, Levetiracetam.
<b>Eritema polimorfo</b>	6	13	Lamotrigina, Topiramato, Fenitoina, Meloxicam, Ampicilina.
<b>SSJ / NET</b>	6	13	Alopurinol, Fenitoina.
<b>Dermatitis perivascular</b>	6	13	Hidroxiurea, Metotrexate, Infleximab.
<b>Dermatitis purpúrica</b>	4	8.6	Alopurinol, Pravastatina, Antiretrovirales (SE).
<b>Exantema maculo-papular</b>	3	6.5	Antiretrovirales (SE), Antibiótico de amplio espectro (SE).
<b>Vasculitis leucocitoclásica</b>	3	6.5	Sulfasalazina, Ciprofloxacino, B lactámicos (SE), AINE'S (SE).
<b>Dermatitis espongiótica</b>	2	4.3	Alopurinol, Pentoxifilina.
<b>Ampolla Subepidérmica</b>	2	4.3	Benzodiacepina.
<b>Otros</b>	2	4.3	ND
<b>Dermatitis psoriasiforme</b>	1	2.1	Imatinib.
<b>Dermatitis fotoalérgica crónica</b>	1	2.1	Sorafenib.
<b>Foliculitis eosinofílica pustulosa</b>	1	2.1	Ácido Urodesoxicólico, Azatioprina, Prednisona.
<b>No diagnóstica</b>	1	2.1	Citarabina, Antraciclinas.

### Gráfica 3. Diagnósticos histopatológicos

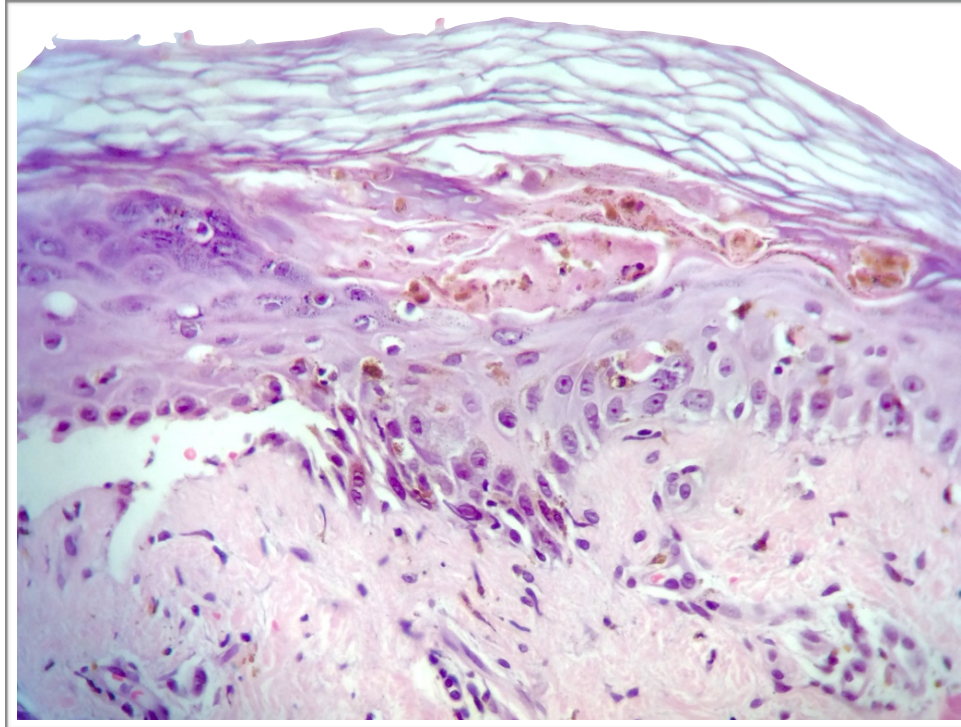


**Imagen 1.** Dermatitis de interfase; antecedente de consumo de Fenitoina.

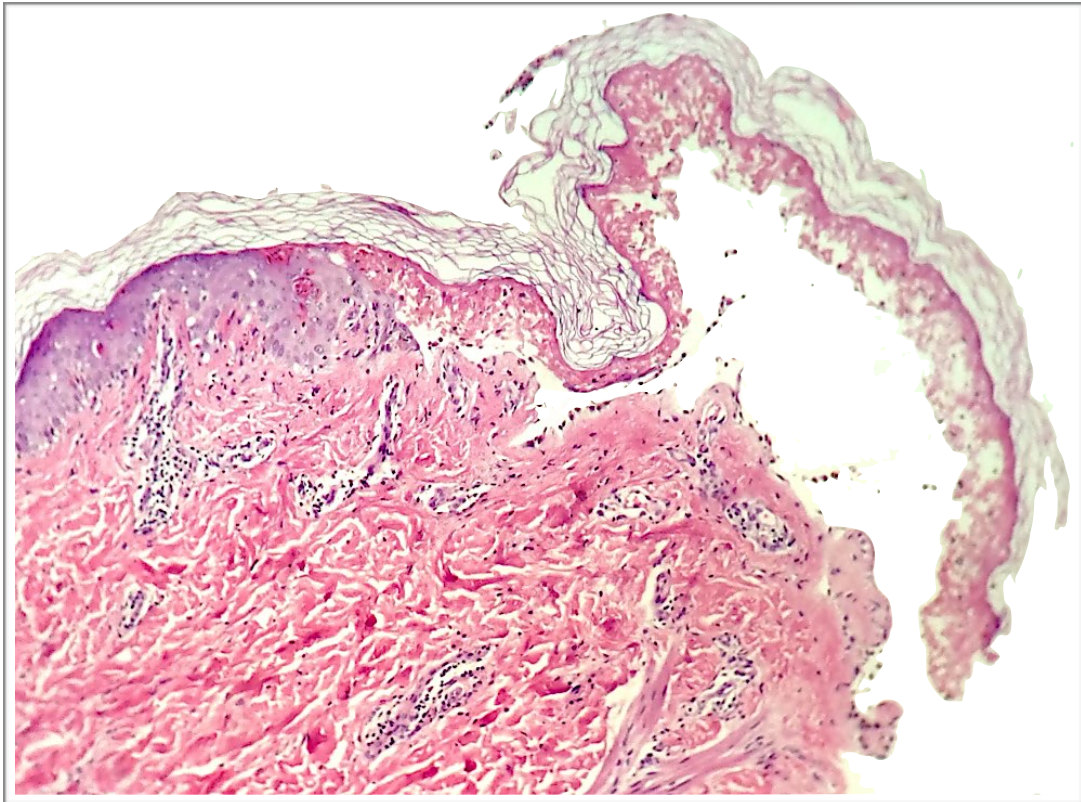




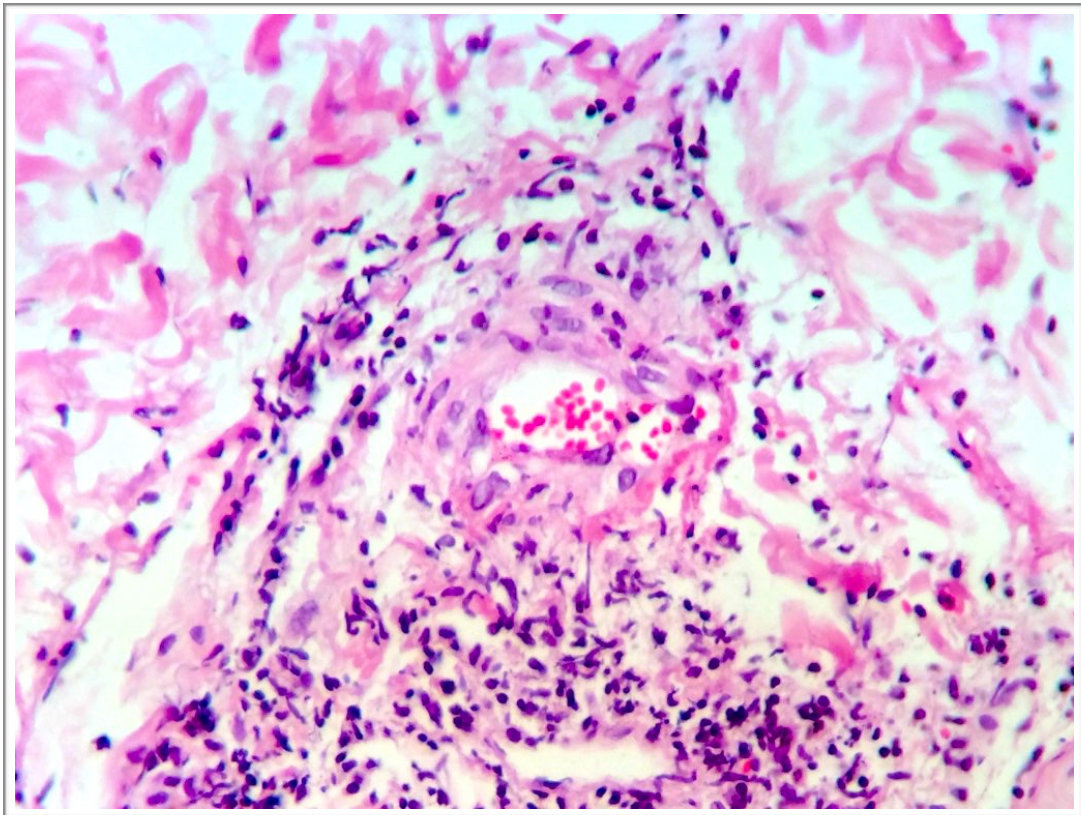
**Imagen 2.** Dermatitis purpúrica sin vasculitis; antecedente de consumo de Alopurinol.



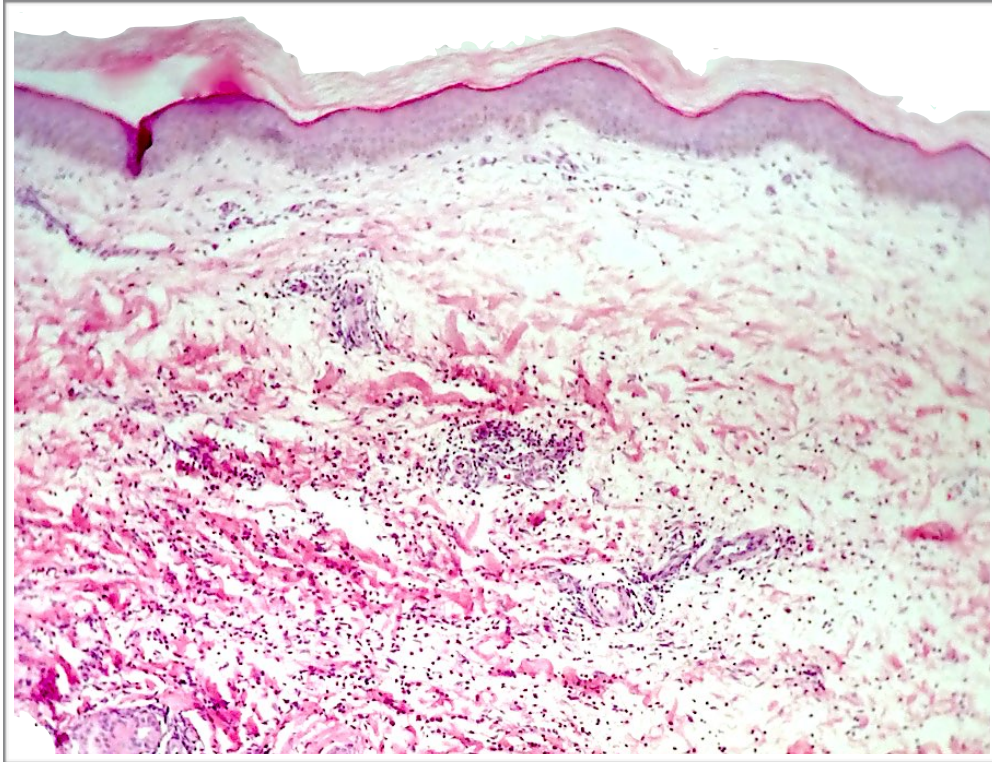
**Imagen 3.** Eritema polimorfo; paciente con antecedente de crisis convulsivas en tratamiento con Lamotrigina y Topiramato



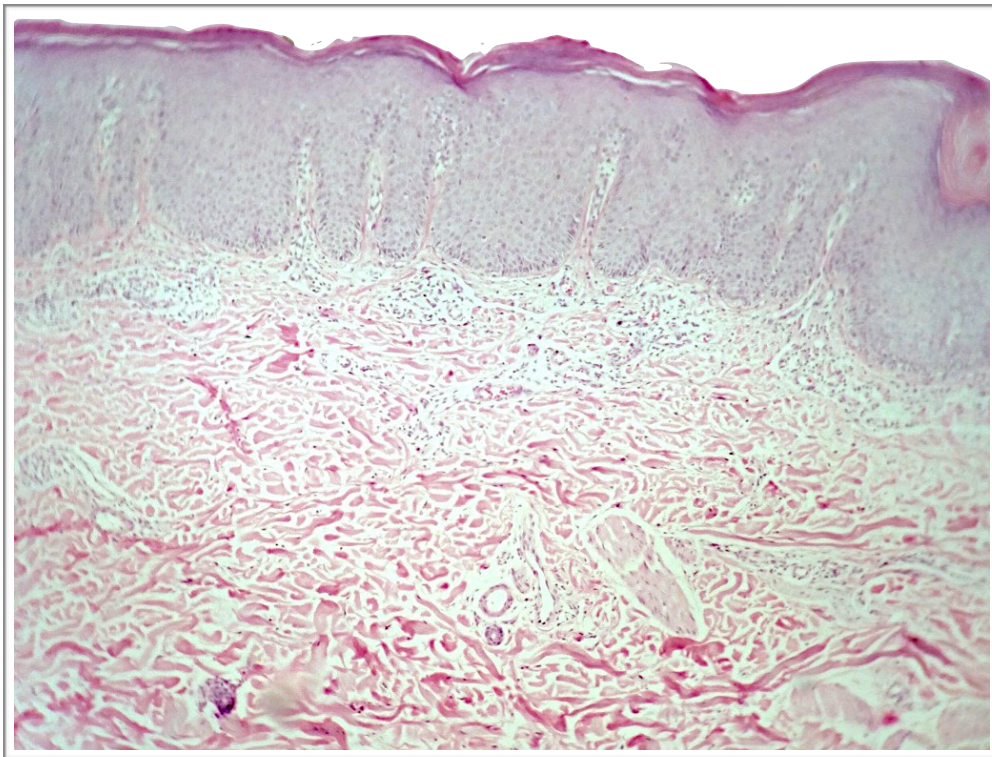
**Imagen 4.** Necrolisis epidérmica tóxica. Dermatitis de interfase, con formación de vesícula subepidérmica y extensa necrosis de la epidermis.



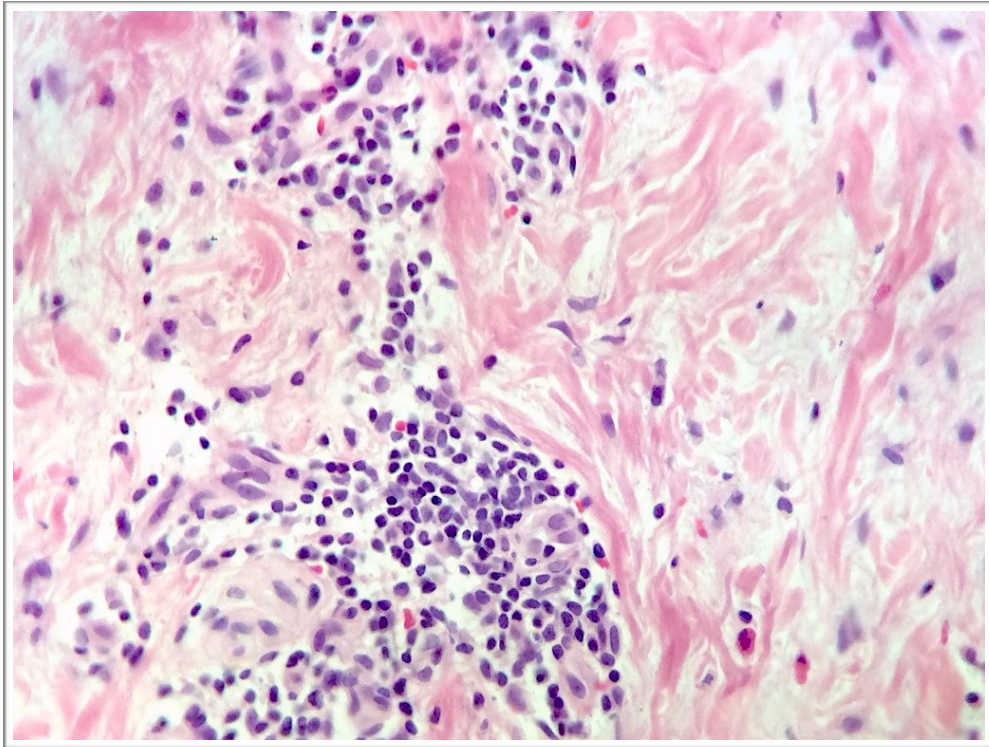
**Imagen 5.** Vasculitis leucocitoclásica; paciente en tratamiento con sulfasalazina



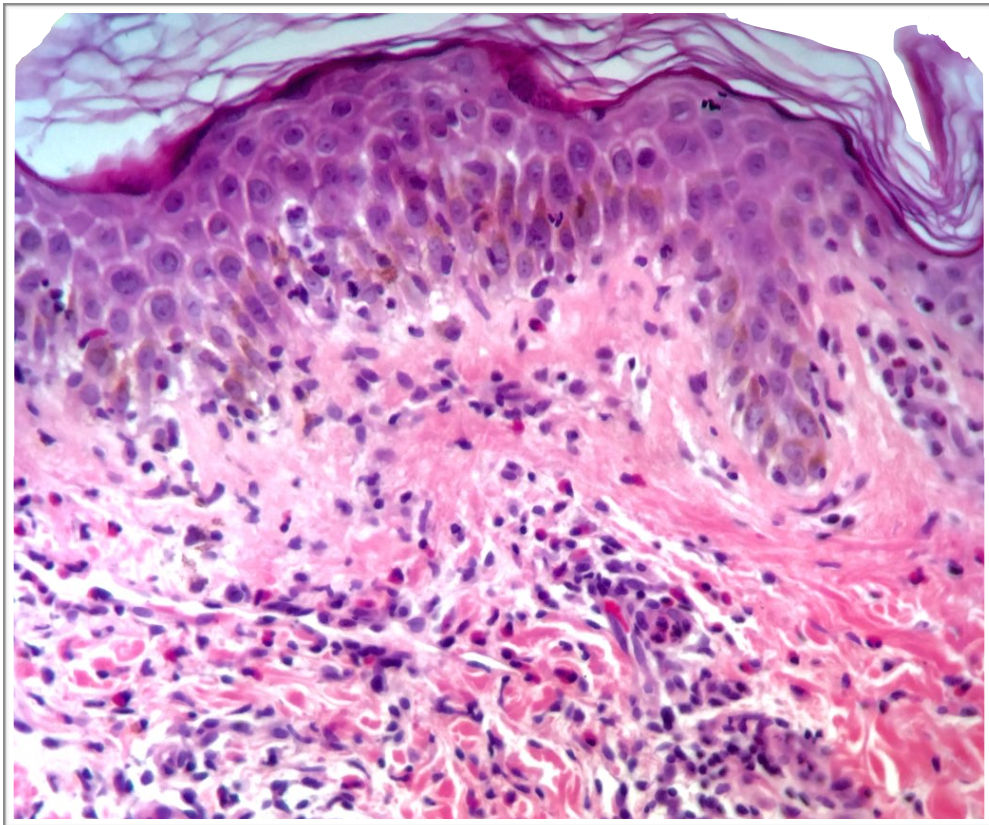
**Imagen 6.** Dermatitis perivascular; urticaria crónica. Se observa edema marcado de la dermis con infiltrado inflamatorio de predominio perivascular, compuesto por linfocitos y eosinófilos.



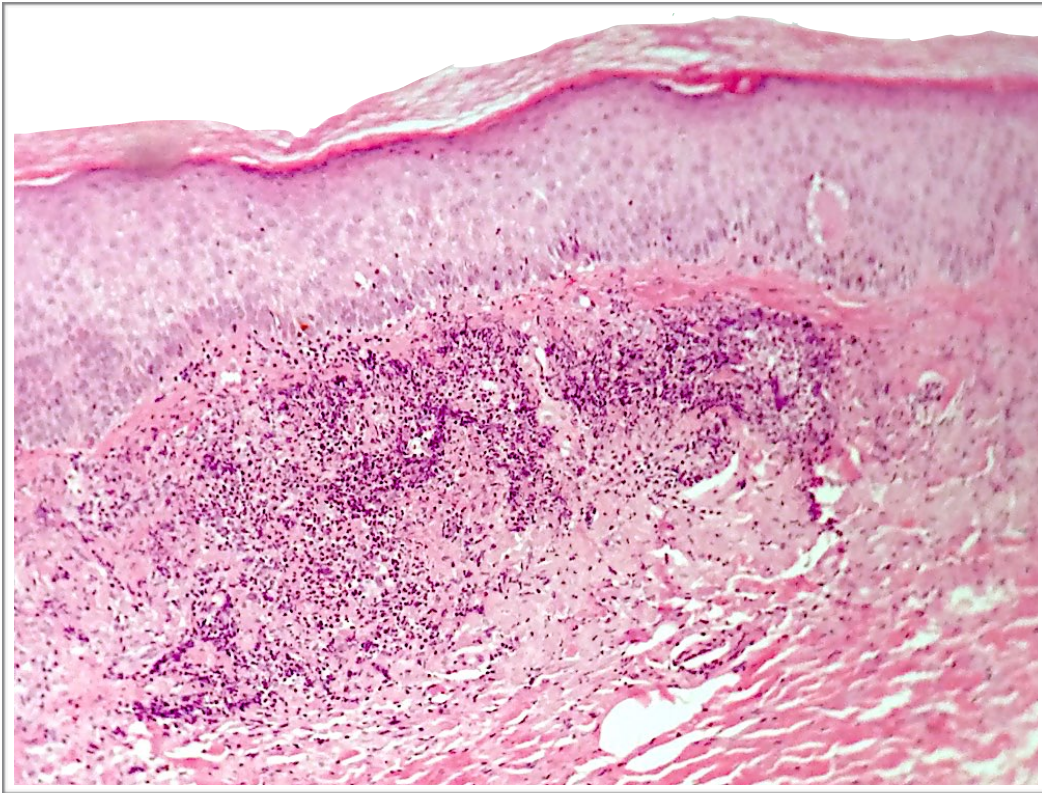
**Imagen 7.** Dermatitis psoriasiforme.



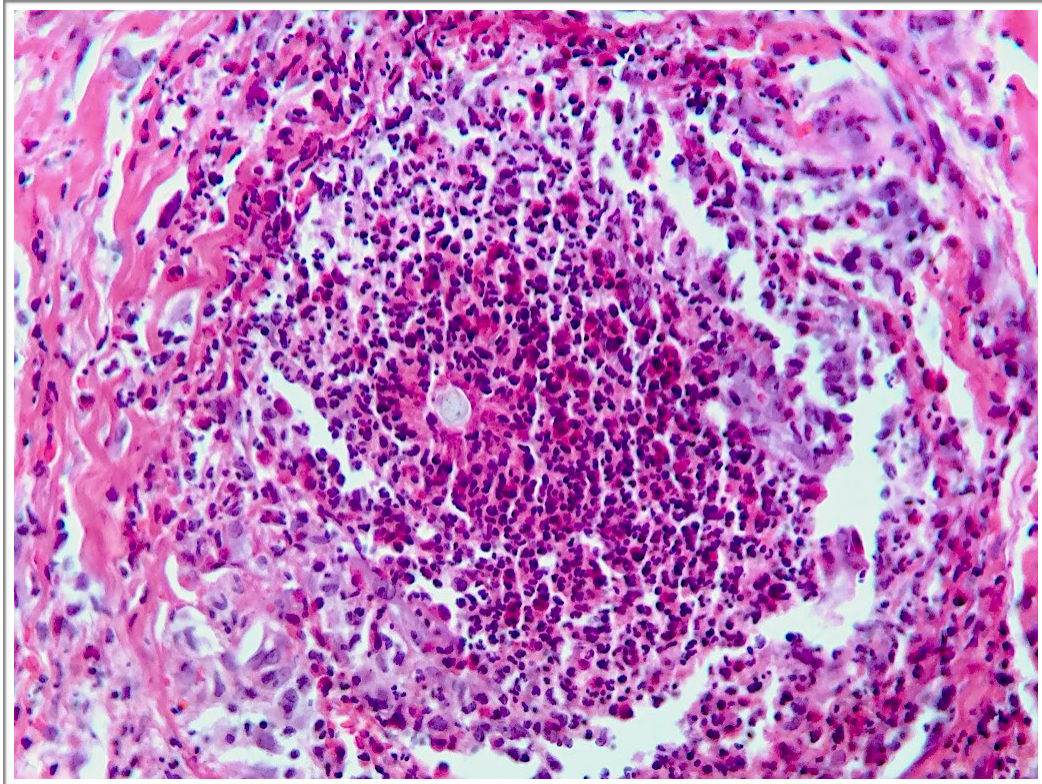
**Imagen 8.** Dermatitis fotoalérgica crónica por sorafenib.



**Imagen 9.** Exantema maculo-papular; sospecha clínica de RCAM vs EICH. Se observan daño vacuolar de la interfase con abundante infiltrado en la dermis papilar y perivascular por eosinófilos y linfocitos.



**Imagen 10.** Síndrome de Sweet. Infiltrado inflamatorio extenso en dermis por linfocitos, neutrófilos y eosinófilos, con daño focal de la interfase



**Imagen 11.** Foliculitis eosinofílica pustulosa; paciente en tratamiento con ácido urodesoxicolico, azatioprina y prednisona por cirrosis biliar primaria.

## DISCUSIÓN

En esta institución, el servicio de Anatomía Patológica recibe al año poco mas de 6000 biopsias y piezas quirúrgicas, con un promedio de 500 por mes; las biopsias de piel representan alrededor de 8% del material registrado en nuestra base de datos, de las cuales solo el 5% tienen el diagnóstico clínico de reacción cutánea adversa a medicamentos, siendo la prevalencia de 0.3%, menor a la reportada en la literatura (7).

Las reacciones adversas a medicamentos, pueden afectar, ya sea por separado o en diversas combinaciones (2), los pulmones, los riñones, el hígado, los ganglios linfáticos y la piel, siendo la última, la más frecuentemente reportada (3). En nuestro estudio encontramos 46 casos de los cuales, la mayoría debutaba clínicamente con dermatosis diseminadas a los 4 segmentos corporales, con un amplio rango de tiempo entre el inicio de la sintomatología y la búsqueda de atención médica. La demora en el diagnóstico, puede ser fatal en casos graves de RCAM, donde es esencial suspender la administración del fármaco (8).

Algunos estudios sugieren, que las RCAM son más frecuentes en los niños y ancianos, posiblemente por disfunciones del sistema inmune (7). En contra de este argumento, está el hecho de que no todas las reacciones adversas a medicamentos tienen un origen inmunológico, ya que de acuerdo a su patogenia, se dividen en tres categorías: las tipo A, relacionadas con el metabolismo del fármaco, las tipo B, que incluyen reacciones idiosincrásicas y las tipo C, siendo estas, las únicas mediadas inmunológicamente, desarrollándose como consecuencia de la exposición previa al fármaco (4).

Los fármacos anticonvulsivos y antineoplásicos se asociaron con mayor frecuencia a las RCAM, siendo los primeros, los más reportados en la literatura, y que a su vez, se asocian a síndromes clínicos más graves (8). En nuestro estudio, la fenitoina y la carbamacepina, que pertenecen al grupo de anticonvulsivos aromáticos, estuvieron implicados principalmente en el diagnóstico de SSJ / NET. Los fármacos citotóxicos, cuya utilidad terapéutica se enfoca en el tratamiento del cáncer, tienen una amplia gama de manifestaciones mucocutáneas, y que, debido al tratamiento combinado de agentes quimioterapéuticos en la mayoría de las neoplasias, es extremadamente difícil identificar cual fármaco está causando la dermatosis (2). Los avances en el conocimiento de

los mecanismos de la oncogénesis han permitido el desarrollo de nuevas terapias antitumorales específicas contra determinadas moléculas y nuevos agentes terapéuticos inmunológicos. Con su introducción se han descrito distintos efectos adversos cutáneos más o menos específicos y relativamente frecuentes, que a veces se correlacionan con la respuesta tumoral, y que aunque ocasionalmente graves, no suelen limitar la continuidad del tratamiento. Estas reacciones frecuentemente se observan con los inhibidores del receptor de crecimiento epidérmico y los estabilizadores del uso mitótico, como los taxanos (17), siendo la pigmentación cutánea, la urticaria y la vasculitis, las principales dermatosis relacionadas (18). En nuestro estudio la dermatitis vacuolar de interfase fue la que se asoció mayormente a este grupo de medicamentos.

Con respecto al diagnóstico clínico, se encontraron 8 distintas presentaciones, siendo el diagnóstico de toxicodermia (SE) el de mayor frecuencia, quedando en segundo lugar, el espectro de SSJ/NET, que se presentó en su mayoría en relación a la administración de fármacos anticonvulsivos y antigotosos. Aún con la gran cantidad de fármacos que se pueden encontrar en las RCAM, la variedad de manifestaciones clínicas es bastante limitada (**Tabla 7**). Además, de las manifestaciones clínicas clásicas de las RCAM, como la urticaria, el angioedema, la anafilaxis, el exantema maculo-papular, el SSJ/NET y el eritema fijo por medicamentos, la pustulosis exantemática aguda generalizada y la reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), han sido descritas en las últimas décadas (5).

**Tabla 7. Manifestaciones clínicas de las RCAM**

Reacciones exantemáticas
Urticaria, angioedema y anafilaxis
Enfermedad del suero
Erupciones fototóxicas/fotoalérgicas
Síndrome de hipersensibilidad
Reacciones liquenoides
Eritema fijo por medicamentos
Eritema polimorfo
SSJ/NET
Anomalías pigmentarias

Vasculitis
Púrpura
Reacciones granulomatosas
Eritema nodoso
Alopecia
Reacciones Lupus Eritematoso-like
Reacciones ampollosas
Reacciones psoriasiformes
Erupción Pitiriasis rosea-like
Reacciones pustulares
Reacciones Ictiosiformes
Reacciones pseudolinfomatosas
Reacciones eccematosas

La dermatitis vacuolar de interfase predominó entre los patrones histopatológicos encontrados, seguida por el eritema polimorfo, resultados que coinciden con los reportados en otros estudios (8), donde la dermatitis vacuolar de interfase se encontró en casi el 60% de los casos, sin embargo, la urticaria y la vasculitis fueron los siguientes en frecuencia, contrastando con lo reportado en este estudio. Dentro de los múltiples patrones histopatológicos, que se pueden identificar en biopsias de pacientes con RCAM, un hallazgo significativo es la presencia de dos o más patrones de inflamación en un mismo espécimen. Otro hallazgo, que a menudo se menciona como “Clave diagnóstica” en las RCAM, es la presencia de eosinófilos, pero muchos autores recomiendan, no basar el diagnóstico con su presencia aislada; del mismo modo, la ausencia de eosinófilos no descarta una RCAM (5).

La sospecha clínica es esencial para poder fundamentar un diagnóstico histopatológico de RCAM. Sin embargo, en ocasiones es imposible decantarse hacia una etiología por medicamentos, o excluir este diagnóstico, debido a la sobreposición de criterios tanto clínicos como histopatológicos. En este estudio, se encontraron dos casos donde la sospecha clínica fue RCAM y Enfermedad de injerto contra hospedero (EICH), y uno más con diagnóstico de RCAM y síndrome de Sweet; la enfermedad de injerto contra hospedero (EICH) se presenta como una dermatitis vacuolar de interfase, con infiltrado inflamatorio linfocítico difuso y numerosos queratinocitos apoptóticos; sin



embargo en ocasiones, el infiltrado puede ser relativamente denso y estar asociado a eosinófilos en un 5 a 15%, por lo que no puede descartarse la RCAM (19). Por este motivo, no se recomienda realizar biopsia de piel a pacientes con sospecha elevada de EICH, dado que se puede realizar un diagnóstico erróneo de RCAM y retrasar el tratamiento adecuado (20). Otros hallazgos histológicos a favor de EICH, son la extensión del infiltrado inflamatorio a la dermis profunda, ya que en las RCAM, el infiltrado inflamatorio se localiza en capas superficiales, y la presencia de neutrófilos, aunque en aproximadamente la mitad de las ocasiones las RCAM los pueden presentar, aunados a los cambios de interfase (19). El diagnóstico final en ambos casos fue descriptivo, resaltando el patrón vacuolar de interfase, el infiltrado inflamatorio y la presencia de queratinocitos apoptóticos. En el caso del síndrome de Sweet, la localización de la dermatosis es un dato muy importante, ya que a diferencia de la afección en cabeza y cuello que se da en el Síndrome de Sweet clásico, el inducido por medicamentos afecta principalmente extremidades superiores, seguido de extremidades inferiores, cara, tronco y cuello (6). En nuestro caso, las ampollas estaban en ambas manos. Dentro de los medicamentos implicados están los antibióticos, anticonceptivos orales, hidralazina, diclofenaco, carbamacepina, diazepam y algunas vacunas (influenza, BCG, neumococo); histologicamente encontramos denso infiltrado inflamatorio con predominio en neutrófilos, sin vasculitis (21).

Es así como el diagnóstico de RCAM, se vuelve en un reto para el clínico y para el patólogo, en donde el trabajo en conjunto, aunado a una adecuada historia clínica y el análisis minucioso del espécimen, nos llevarán a integrar un diagnóstico certero, un tratamiento efectivo y respuesta clínica favorable. Además de las características ya mencionadas, los datos histológicos que pueden apoyar el diagnóstico de RCAM son: presencia de eosinófilos, células plasmáticas (en algunas reacciones), extravasación de eritrocitos, apoptosis de queratinocitos, linfocitos activados, edema urticarial y edema del endotelio vascular (2).

El diagnóstico definitivo de una RCAM es complejo y está basado en numerosos elementos: historia clínica que sugiere que la dermatosis está relacionada temporalmente con el consumo de un medicamento, la morfología de la erupción, el examen histopatológico de la biopsia de piel (8), además, que otra causa alternativa sea poco probable, que remita después de que se deja de

consumir o aplicar el medicamento, y que se repita después de la reexposición, siendo de elección el test del parche, debido al elevado riesgo que tiene la reexposición vía oral (9).

## **CONCLUSIONES**

Aunque la prevalencia de las reacciones cutáneas adversas a medicamentos es relativamente baja, la adecuada identificación tanto clínica como histopatológica, juega un papel crucial en el tratamiento y la evolución del paciente, por que aunque la mayoría se autolimitan, otras pueden ser graves e incluso fatales.

Los múltiples medicamentos prescritos, las múltiples apariencias clínicas y la gran diversidad de patrones histopatológicos, hacen de las RCAM un diagnóstico complicado, para el cual se tienen que conjugar diversos criterios, donde la biopsia de piel tiene un papel esencial.

El patólogo debe diagnosticar las RCAM con base en el patrón histopatológico como necrosis epidérmica, dermatitis de interfase, urticariforme, purpúrica y espongiótica, los cuales son idénticos a los patrones no causados por fármacos, con excepción del eritema fijo por medicamentos, que es la única lesión que siempre es causada por estos, y que tiene características clínico-patológicas distintivas.

En el análisis microscópico, algunos buenos indicadores de lesión por fármacos son: los queratinocitos apoptóticos, patrón de inflamación de interfase (muy importante), edema urticarial, infiltrado linfocítico perivascular con o sin eosinófilos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Kuljanac I. Mechanisms of Drug Hypersensitivity Reactions and the Skin Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery 2008; 2: 64-71.
2. Patterson, J. Weedon's Skin Pathology 4th ed. Elsevier; 2016: 595-610.
3. Roujeau, JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity Toxicology 2005; 205: 123–129.
4. Calonje, E. et al. McKee's Pathology of the Skin. 4th ed. Elsevier; 2012; 590-630.
5. Justiniano, H. et al. Pattern Analysis of Drug-Induced Skin Diseases Am J Dermatopathol 2008; 30: 352–369.
6. Ramdial, P. Naidoo, D. Drug-induced cutaneous pathology J Clin Pathol 2009; 62: 493–504.
7. Hernández-Salazar et al. Epidemiology of Adverse Cutaneous Drug Reactions. A Prospective Study in Hospitalized Patients. Archives of Medical Research 2006; 37: 899-902.
8. Botelho et al. Adverse cutaneous drug reactions in a single quaternary referral hospital, International Journal of Dermatology 2015; 10: 1-6.
9. Gerson, D. et al. Cutaneous drug eruptions: A 5-year experience J Am Acad Dermatol 2008; 59: 995-999.
10. Crowson, A. Magro, C. The Dermatopathology of Drug Eruptions. Curr Probl Dermatol 2002; 14: 117-146.
11. Ackerman AB, Chongchitnant N, Sanchez J, et al. Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997: 317.

- 12.C. Cockerell et al., *Dermatopathology*. Springer-Verlag London; 2014: 185-200.
- 13.Heinzerling LM, Tomsitz D, Anliker MD. Is drug allergy less prevalent than previously assumed? A 5-year analysis. *Br J Dermatol*. 2012; 166: 107-14.
- 14.Sidoroff A, Halevy S, Bavink JN, Vaillant L, Roujeau J-C. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol*. 2001; 28: 113-9.
- 15.Chung WH, Hung SI, Hong HS, Hsieh MS, Yang LC, Ho HC, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature*. 2004; 428:486.
- 16.Fernando SL, Broadfoot AJ. Prevention of severe cutaneous adverse drug reactions: the emerging value of pharmacogenetic screening. *CMAJ*. 2010; 182: 476-80.
- 17.Heidary N, Naik H, Burgin S. Chemotherapeutic agents and the skin: An update. *J Am Acad Dermatol*. 2008; 58: 545-70.
- 18.Remlinger KA. Cutaneous reactions to chemotherapy drugs: The art of consultation. *Arch Dermatol* 2003; 139: 77–81.
- 19.Weyers W, Metzger D. Histopathology of drug eruptions; general criteria, common patterns, and differential diagnosis. *Dermatol Pract Concept* 2011; 1(1):9.
- 20.Firoz BF, Lee SJ, Nghiem P, Qureshi AA. Role of skin biopsy to confirm suspected acute graft vs host disease: results of decision analysis. *Arch Dermatol* 2006; 142(2): 175-82.
- 21.Sáez M, García-Bustínduy M, Noda A, et al. Drug-induced Sweet's syndrome. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2004; 18:233.