



**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 “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”**

**TITULO:**

**“Caracterización de los patrones clínicos y patológicos de las reacciones cutáneas adversas a medicamentos en un periodo de 5 años en el Servicio de Dermatología, Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA  
EN LA ESPECIALIDAD DE DERMATOLOGIA**

**PRESENTA:**

**DR. ERICK DAVID CRUZ FLORES**

**TUTOR PRINCIPAL:**

**DRA. ALICIA LEMINI LÓPEZ**

**CO-TUTOR**

**DR. GUILLERMO CASTELLANOS**





Universidad Nacional  
Autónoma de México



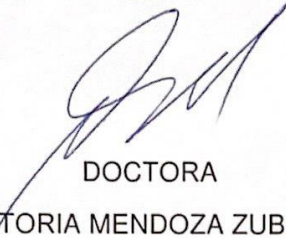
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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).

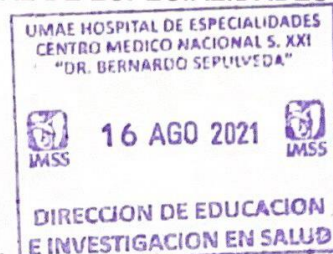
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

**“CARACTERIZACIÓN DE LOS PATRONES CLÍNICOS Y PATOLÓGICOS DE LAS REACCIONES CUTÁNEAS ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN UN PERIODO DE 5 AÑOS EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI”.**



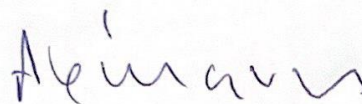
DOCTORA

VICTORIA MENDOZA ZUBIETA



JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA

ADRIANA ELIZABETH ANIDES FONSECA

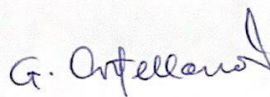
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE DERMATOLOGÍA



DOCTORA

ALICIA LEMINI LOPEZ

MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA



DOCTOR

GUILLERMO CASTELLANOS

MÉDICO ADSCRITO DEL SERVICIO DE ANATOMIA PATOLÓGICA



DOCTOR

FRANCISCO HERNÁNDEZ PÉREZ

MÉDICO ADSCRITO AL CENTRO REGIONAL DE PROFESORES

EN AREA DE LA SALUD.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



**Dictamen de Aprobado**

Comité Local de Investigación en Salud 3601.  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DR. FERNANDO SOTOLIVERA GUTIÉRREZ, CENTRO MÉDICO NACIONAL SISEL 400

Registro COFEPRIS 17 CI 08 015 034  
Registro CONASECITA CONREGISTEA 09 CRI 023 2817083

HOTEL Martes, 13 de abril de 2021

**M.E. LEMINI LOPEZ ALICIA**

**PRESENTE**

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Caracterización de los patrones clínicos y patológicos de las reacciones cutáneas adversas a medicamentos en un periodo de 5 años en el Servicio de Dermatología, Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, 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 **PROBADO**.

Número de Registro Institucional  
R-2021-2601-028

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

**Dr. Carlos Frey Cuevas García**  
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Enferme

**IMSS**  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

# INDICE

## Contenido

1. RESUMEN .....	6
2. MARCO TEÓRICO .....	9
3.- JUSTIFICACIÓN .....	30
4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	31
5.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN .....	32
6.- HIPÓTESIS .....	32
7.- OBJETIVOS .....	32
8.- PACIENTES Y MÉTODOS. ....	33
9.- DISEÑO DEL ESTUDIO. ....	34
10.- CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL ESTUDIO .....	34
11.- TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO. ....	35
12.- DEFINICIÓN OPERACIONAL Y CONCEPTUAL DE VARIABLES.....	36
13.- CONSIDERACIONES ÉTICAS. ....	40
14.- RESULTADOS .....	41
15.- DISCUSIÓN.....	56
16.- CONCLUSIONES. ....	63
17.- REFERENCIAS.....	65
18.- ANEXOS. ....	71

## 1. RESUMEN

**Introducción.** La reacción cutánea adversa a medicamentos (RCAM) es una respuesta nociva, no intencionada a un medicamento y que se presentan en piel, mucosas y anexos cutáneos. Muchas de las RCAM son de fácil diagnóstico, pero en algunos casos se sobreponen diferentes patrones clínicos y en la biopsia de piel una sola dermatosis puede cursar con una variedad de patrones histológicos. En México no existen estudios de caracterización que permitan establecer las presentaciones clínicas e histopatológicas más frecuentes de las RCAM.

**Objetivo:** Identificar los patrones clínicos e histopatológicos de las reacciones cutáneas adversas a medicamentos presentadas en el servicio de dermatología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI en el periodo comprendido entre 2016-2020.

**Pacientes y métodos:** Se realizó un estudio observacional, transversal y retrospectivo, donde se incluyeron 62 pacientes con diagnóstico de RCAM y biopsia de piel. Se revisaron los expedientes físicos y electrónicos, así como las laminillas de biopsias de piel de los pacientes. Se llenaron las hojas de recolección de datos y se analizó la información.

**Análisis estadístico:** Se realizó un análisis descriptivo. Los datos cualitativos se presentaron como porcentajes y frecuencias, los cuantitativos se describieron utilizando estadística descriptiva (media con desviación estándar o mediana y rangos intercuartílicos, dependiendo de su distribución).

**Resultados:** De los 62 pacientes revisados se obtuvo que la edad de presentación más frecuente para RCAM fue en mayores de 60 años, las mujeres presentaron más RCAM que los hombres, solo 25% de los pacientes tuvieron antecedente de alergias a medicamentos, el 84% de los pacientes tenían al menos una comorbilidad. El 79% de los pacientes tenían un antecedente de ingesta de 2 o más fármacos, el grupo de medicamentos que más se asoció con RCAM fueron los anticonvulsivos. Encontramos que es más probable que se presente una RCAM de 2 a 7 días después de haber iniciado el medicamento y que lo más frecuente es la afección a los 4 segmentos corporales y el involucro de menos del 10% de superficie corporal. El patrón clínico más frecuente fue el maculopapular, en el 46 % de los casos tuvieron afección a mucosas caracterizadas mayoritariamente por eritema y erosiones. El patrón histológico más frecuente fue el infiltrado

perivascular e intersticial superficial sin cambios de interfase. La RCAM más frecuente en este estudio fue el DRESS seguida del exantema maculopapular.

**Conclusiones:** Las RCAM son dermatosis frecuentes en el tercer nivel de atención. Las más frecuentes encontradas en este estudio fueron: DRESS, eritema polimorfo mayor y exantema maculopapular. Las primeras dos son dermatosis graves que comprometen la vida del paciente, y en el estudio presentado se explican las características clínicas e histológicas de estas dermatosis que aportaran herramientas para el diagnóstico temprano. Además, se describen características demográficas que permitirán dar las bases para nuevos estudios clínicos que permitirán ampliar el conocimiento de las RCAM en población mexicana.



1.DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO	CRUZ
APELLIDO MATERNO	FLORES
NOMBRE	ERICK DAVID
TELEFONO	8117861499
UNIVERSIDAD	UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD O ESCUELA	Facultad de Medicina
CARRERA/ESPECIALIDAD	Dermatología
No. DE CUENTA	519210044
CORREO ELECTRÓNICO	<a href="mailto:dr.erickderma@gmail.com">dr.erickderma@gmail.com</a>
2. DATOS DE LOS TUTORES	
TUTOR PRINCIPAL:	DRA. ALICIA LEMINI LOPEZ Especialista en Dermatología Médico adscrito del servicio de Dermatología y Micología Médica, Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI Teléfono: 56276900 ext. 21539 E-mail: <a href="mailto:aleminil@yahoo.com.mx">aleminil@yahoo.com.mx</a>
CO-TUTOR	Dr. Guillermo Castellanos Especialista en Anatomía Patológica. Médico adscrito del servicio de anatomía patológica, Hospital de Especialidades. Centro Médico Nacional Siglo XXI. Teléfono 56276900 ext 21355 E-mail: <a href="mailto:patologik@yahoo.com.mx">patologik@yahoo.com.mx</a>
3.DATOS DE LA TESIS	
TITULO	Caracterización de los patrones clínicos y patológicos de las reacciones cutáneas adversas a medicamentos en un periodo de 5 años en el Servicio de Dermatología, Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI.
No. DE PAGINAS	81
AÑO	2021
NUMERO DE REGISTRO	R-20221-3601-038

# CARACTERIZACIÓN DE LOS PATRONES CLÍNICOS Y PATOLÓGICOS DE LAS REACCIONES CUTÁNEAS ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN UN PERIODO DE 5 AÑOS EN EL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA, HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.

## 2. MARCO TEÓRICO

### 1.1 Introducción.

La organización mundial de la salud (OMS) define las reacciones adversas a medicamentos (RAM) como respuesta a un medicamento, la cual es nociva, no intencionada y ocurre en dosis normalmente usadas en humanos para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad. Las manifestaciones son variadas ya que pueden afectar todos los órganos y sistemas. Las RAM pueden clasificarse según su patogénesis si los mecanismos inmunológicos se ven involucrados o no. Pueden ocurrir por sobredosis, toxicidad acumulada, efectos adversos, interacciones medicamentosas, alteraciones metabólicas o exacerbación de enfermedades dermatológicas previas.<sup>1</sup>

Las RAM más frecuentes son aquellas que tienen compromiso cutáneo, de mucosas y de anexos y se les denomina reacciones adversas cutáneas a medicamentos (RCAM).<sup>2</sup>

Cualquier fármaco puede desencadenar una RCAM; los grupos más frecuentemente implicados son: antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y anticonvulsivos aromáticos.<sup>2,3</sup>

Se ha reportado que las RCAM en pacientes hospitalizados es de 2-3 % y 5 % de los ingresos en el servicio de dermatología.<sup>4</sup>

Las manifestaciones clínicas son muy amplias y dependerán de la afección cutánea o anexo implicado, siendo desde las más inocuas como los exantemas maculopapulares o melanoniquias hasta las más agresivas y mortales que involucran el desprendimiento cutáneo.

### 1.2 Etiología.

Un fármaco o grupo de fármacos puede inducir reacciones clínicas completamente diferentes. Por otro lado, una reacción adversa específica puede ser causada por muchos medicamentos diferentes. La mayoría de las toxicodermias están producidas por unos pocos grupos farmacológicos, que son los antibióticos (betalactámicos y sulfamidas), anticonvulsivos (fenitoína y carbamazepina), hipouricemiantes (alopurinol), antihipertensivos (inhibidores de la enzima

conversiva de la angiotensina [IECA] y antiinflamatorios no esteroideos/analgésicos (AINES) (fenilbutazona, aspirina y pirazonas).<sup>2,3</sup>

Un gran número de reportes de casos y series de casos informan de gran número de fármacos que están asociados a diversas formas de RCAM.

En Francia, los fármacos más comunes son los antibióticos en el 55% de los casos, especialmente las penicilinas (23%) seguidas de las sulfonamidas antibacterianas e hipoglucemiantes (12%) y la quimioterapia (10%). También estuvieron implicados diuréticos, antiagregantes plaquetarios e hidroxiclороquina (menos del 5% cada uno). Los fármacos antirretrovirales, anticoagulantes, antihipertensivos y anticonvulsivos rara vez estuvieron involucrados (<3% cada uno).<sup>5</sup>

En Suiza, se identificaron 1 317 RCAM principalmente por penicilina, seguidas de sulfonamidas y AINES.<sup>6</sup>

En Corea, se identificó que los agentes más frecuentes que desencadenaron RCAM fueron los antibióticos con un 36% de los casos, principalmente beta lactámicos. Los AINES el 21.8 % y los anticonvulsivos el 15.5 % de los casos.<sup>7</sup>

### **1.3 Epidemiología RCAM.**

La epidemiología de las reacciones adversas a los medicamentos es difícil de establecer con precisión. El perfil de efectos secundarios de la mayoría de los medicamentos está completamente delineado después de que el medicamento ha estado en el mercado durante varios meses o años. Los ensayos clínicos previos a la comercialización suelen tener una duración limitada e incluyen un número limitado de pacientes. Aunque durante estos ensayos se informan muchas reacciones adversas a los medicamentos, el número limitado de pacientes hace que sea difícil estimar la verdadera incidencia de reacciones.

Sin embargo, parece que las reacciones adversas a los medicamentos se presentan con mayor frecuencia en las mujeres, la incidencia aumenta con la edad y con el número de medicamentos que recibe el paciente. Los pacientes con VIH y otras enfermedades inmunosupresoras tienen una mayor incidencia de reacciones farmacológicas. En estos casos, se cree que la desregulación inmunológica juega un papel importante.<sup>3</sup>

Los datos epidemiológicos dependerán de cada una de las diferentes dermatosis. De forma general la prevalencia de las RCAM en pacientes hospitalizados es de 2-3 %.<sup>4</sup>

En Francia, se identificaron 48 pacientes hospitalizados con un diagnóstico de RCAM, la prevalencia se calculó como 3.6 por cada 1000 pacientes hospitalizados. En el 57% de los pacientes, las manifestaciones cutáneas fueron exantemas; en el 16% de los casos urticaria; en el 8% de los casos, vasculitis. En el 20% de los pacientes, fue una reacción cutánea grave inducida por fármacos como el síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos (10%), eritrodermia (8%) o síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica (2%).<sup>5</sup>

Park et al, estudió 55 432 pacientes en un período de 7 meses, donde se identificaron 2682 casos de RAM, tanto cutáneas como no cutáneas. El 70% de las RAM tuvieron manifestaciones cutáneas y calcularon una incidencia de 1.8 por 1000 pacientes hospitalizados.<sup>7</sup>

En un hospital de Singapur, se calculó la incidencia de 2,31 por cada 1.000 hospitalizaciones, mientras que la de nuevas reacciones notificadas que complicaron el tratamiento hospitalario fue de 1.14 por cada 1.000 hospitalizaciones.<sup>8</sup>

En México se realizó un estudio de cohorte prospectivo durante 10 meses y reveló una prevalencia de 7 por 1000 pacientes hospitalizados con RCAM.<sup>9</sup>

### **1.3.1 Factores de riesgo.**

Existen una serie de factores que aumentan el riesgo de sufrir reacciones adversas a medicamentos (RCAM):<sup>10,11</sup>

- *Factores genéticos:* Responsables de las reacciones medicamentosas idiosincrásicas por el polimorfismo genético de los diversos sistemas enzimáticos. La asociación con HLA también modifica el riesgo de reacciones adversas.
- *Edad:* Las RCAM son más habituales en las edades extremas de la vida, en neonatos por la inmadurez de los sistemas enzimáticos y en los ancianos por errores en la dosificación, polifarmacia, interacción entre los distintos fármacos o alteraciones en la farmacocinética del medicamento.
- *Sexo:* existe una mayor prevalencia en mujeres con una relación de 1.5-2:1 con respecto a los hombres.

- *Factores farmacológicos:* incluyen la vía de administración, duración, dosis y variación en el metabolismo.
- *Antecedente de reacciones adversas a medicamentos.*
- *Factores ambientales:* la exposición solar puede desencadenar o agravar una toxicodermia, Las reacciones adversas por fármacos son más frecuentes en pacientes infectados por ciertos virus, como el VIH y el virus de Epstein-Barr (VEB).

#### **1.4 Clasificación RCAM.**

La RAM se puede clasificar en reacciones de tipo A, B y C<sup>12-14</sup>, dependiendo de la dosis y asociación con el sistema inmunológico:

- Las reacciones de tipo A se consideran una respuesta predecible y dependiente de la dosis, y están asociadas con el efecto farmacológico, y constituyen aproximadamente el 80% de las RAM.
- Las reacciones de tipo B son impredecibles, no tienen una patogenia alérgica y pueden ser reacciones idiosincrásicas las cuales se desarrollan como resultado de influencias genéticas o metabólicas; exacerbación de una condición preexistente, como en la psoriasis y litio; y reacciones pseudoalérgicas a medicamentos, son resultado de la liberación no mediada inmunológicamente de sustancias efectoras como la histamina.
- Las reacciones de tipo C representan un 20% de los casos, son independientes de la dosis y están mediadas por respuestas inmunológicas (reacciones mediadas por IgE, asociadas a inmunocomplejos y de hipersensibilidad retardada), se desarrollan como consecuencia de una exposición previa al fármaco con la alergia resultante.

Las reacciones adversas cutáneas varían desde exantema maculopapular leve (EMP), eritema fijo pigmentado (EFP), urticaria y púrpura hasta reacciones adversas cutáneas adversas a medicamentos que ponen en peligro la vida como: pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS) o también llamado síndrome de hipersensibilidad por fármacos (DiHS), síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrolisis epidérmica tóxica (NET).<sup>13</sup>

Otra clasificación es por el grado de afección:<sup>14</sup>

- Las reacciones cutáneas adversas a medicamentos que no ponen en peligro la vida. Son las RCAM leves e incluyen los exantemas, eritema fijo pigmentado, urticaria, púrpura, vasculitis, trastornos del pelo y de las uñas. Muchas de estas reacciones, no solo son inducidas por medicamentos, sino que también pueden desencadenarse por diversas infecciones. Para algunas de estas reacciones, las infecciones parecen ser la causa más probable, por ejemplo, en la urticaria o vasculitis.

- Las reacciones cutáneas adversas a medicamentos que ponen en peligro la vida. Son las RCAM graves (RCAMs) incluyen la forma ampollosa del eritema fijo pigmentado, síndrome de Stevens Johnson, NET, PEGA y DRESS.

Según el patrón clínico, algunos patrones clínicos son distintivos y se diagnostican fácilmente, mientras que otros parecen tener características clínicas similares o superpuestas y son una fuente de confusión entre los dermatólogos:

- Maculopapulares: exantema morbiliforme, eritema fijo por medicamentos, eritema polimorfo, DRESS, síndrome de Baboon y SDRIFE (exantema intertriginoso, flexural y simétrico asociado con el fármaco).

- Urticariformes: Urticaria aguda.

- Necróticas: NET, púrpura retiforme.

- Eritemato-escamosa: eritrodermia.

- Eccematosas: dermatitis de contacto.

- Vesículo-ampollosas: SSJ, NET, Eritema fijo pigmentado ampollosa generalizado, pénfigo por fármacos, dermatosis lineal IgA inducida por fármacos, pseudoporfiria.

- Pustulosas: PEGA, dermatitis acneiforme.

- Fotosensibles: fotoalérgicas y fototóxicas.

- Trastornos de la pigmentación: eritema fijo pigmentado,

- Vasculitis.

- Paniculitis: eritema nodoso.

- Trastorno del pelo.

- Trastorno de las uñas.

- Psoriasiforme.

Según el patrón histopatológico:<sup>15-17</sup>

- Perivascular.
- Nodular y difuso.
- Vesiculoampoloso.
- Pustular.
- Vasculitis.
- Foliculitis y perifoliculitis.
- Dermatitis fibrosante.
- Paniculitis.

### **1.5 Fisiopatogenia de RCAM.**

Las reacciones cutáneas adversas a medicamentos son secundarias a una activación excesiva e inapropiada de linfocitos T y los medicamentos funcionan como antígenos que tienen la propiedad de desencadenar la respuesta inmune en individuos. Los antígenos leucocitarios humanos (HLA) tienen un papel crucial ya que funcionan como los principales receptores para la presentación de los antígenos.<sup>18</sup>

#### **1.5.1 HLA y RCAM.**

El polimorfismo de los HLA ofrece una interacción diversa hacia diferentes tipos de antígenos de fármacos. Un tipo específico de proteína HLA puede tener mayor afinidad por un fármaco y presentarlo a los receptores de células T (TCr), lo que resulta en activación de linfocitos T, expansión clonal y muerte extensa de queratinocitos.<sup>18</sup>

El descubrimiento de fuertes asociaciones genéticas entre HLA-B \* 15: 02 y SJS / NET inducido por carbamacepina (CBZ) 11, HLA-B \* 58: 01 y SCAR inducido por alopurinol, así como HLA-B \* 57: 01 y la hipersensibilidad al abacavir respaldan que la interacción del antígeno del fármaco HLA-TCr es esencial para el inicio del reconocimiento inmunológico y desencadenar la inflamación en las RCAM.<sup>19</sup> A pesar de estos descubrimientos, no se sabe cómo ocurre la interacción entre los fármacos-metabolitos-HLA con los TCr y se han hecho diferentes propuestas, de las cuales muy seguramente intervienen todas: la primera propone que un metabolito del fármaco se une por

enlace covalente con un péptido endógeno que funciona como potenciador de la respuesta inmune y forma un complejo hapteno/prohapteno que después se unirá a un HLA y será presentado a un TCr. La segunda postula que un metabolito realiza una unión no covalente con un HLA sin el intermediario de un hapteno. La tercera propone que el metabolito del fármaco tiene la propiedad de alterar los HLA de tal forma que sean capaces de desencadenar una respuesta inmunológica. Y la cuarta teoría propone que el fármaco se une de forma directa a los TCr sin la necesidad de un HLA.<sup>20</sup>

### **1.5.2 Señales inmunológicas.**

Las reacciones cutáneas adversas a medicamentos son secundarias a una respuesta inmunológica patológica donde los principales efectores son los linfocitos, los cuales pueden ser células T (TC), natural killer (NK), linfocitos T CD4+ (LTCD4+) junto con las citocinas y quimiocinas que generan. Después de la presentación del fármaco a los receptores, los linfocitos se activarán y tomarán alguna de las diferentes vías propuestas para la activación del sistema inmune y las diversas manifestaciones cutáneas.

#### **1.5.2.1 Vías de señalización.**

La proteína Fas que se encuentra en todos los queratinocitos es activada por el fármaco y a nivel nuclear lleva a cabo la activación de caspasas que culminará en la destrucción del ADN y apoptosis del queratinocito.<sup>15</sup>

La vía de la perforina/granzima también tiene un papel importante en la muerte celular de los pacientes con SJS/NET, teoría que fue planteada por Nassifet et al, quienes descubrieron que el efecto citotóxico en pacientes con NET puede ceder a la inhibición de la vía. La vía consiste en la producción de perforina por los linfocitos, cuya función es la formación de canales en la membrana celular y la entrada de la granzima B (también producida en los linfocitos) y finalmente la activación de las caspas.<sup>21,22</sup>

La granulosis es una proteína citotóxica expresada por los linfocitos que se expresa fuertemente en las ampollas de los pacientes con SJS/NET y se ha visto involucrada en los pacientes con mayor superficie cutánea dañada. Además, funciona como quimioatrayente y proinflamatorio.<sup>23</sup>

#### **1.5.2.2 Citocinas involucradas.**



Las citocinas y quimiocinas son las responsables de la movilización, proliferación, regulación y activación de las células T, así como otros leucocitos en las RCAM.

La interleucina 15 (IL-15), ha mostrado una importancia en SJS/NET, se demostró que induce la proliferación de los linfocitos NK y sus niveles junto con los de granulicina en las ampollas mostraron una correlación con la severidad de SJS/NET.<sup>24</sup>

El factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) y el interferón  $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) son citocinas proinflamatorias que inducen apoptosis, activación, diferenciación e inflamación. Ambas se encuentran elevadas en pacientes con SJS/NET y se conoce que son promotoras de especies reactivas de oxígeno, así como la expresión de la vía FAS ligando que promueve la apoptosis de queratinocitos.<sup>25</sup>

Las interleucinas IL-4, IL-5, IL-13 son las responsables de la elevación de eosinófilos en DRESS. El 90% de los pacientes con DRESS muestran un aumento de los linfocitos T CD4+ en las lesiones de piel con una correlación con la gravedad de los síntomas. Así mismo, hay aumento de citocinas proinflamatorias como TNF- $\alpha$  e IL-6.<sup>26</sup>

La interleucina 8 y 36 son citocinas que se ven incrementadas en enfermedades con involucro de neutrófilos, por lo que se ha propuesto como responsable de la PEGA, pero los estudios son escasos y su fisiopatogenia es poco conocida.<sup>27</sup>

## **1.6 Manifestaciones clínicas de las RCAM.**

### **1.6.1. Enfermedades ampollosas y con necrosis.**

La controversia rodea la inclusión del eritema polimorfo (EPM), el síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y la necrolisis epidérmica tóxica (NET) como variantes dentro de un espectro continuo de enfermedades.<sup>28</sup>

Tras la descripción de las 3 enfermedades por separado surge el concepto de que las 3 forman parte de una secuencia denominada espectro de eritema polimorfo. Sin embargo, con el tiempo se dieron cuenta que el eritema polimorfo tenía diferentes agentes causales, morfología y pronóstico al resto de los casos de SSJ y NET.

Fue hasta 1993, cuando surge un consenso justificado por la dificultad para distinguir las 3 enfermedades (EPM, NET, SSJ). En este estudio se juntaron dermatólogos de diferentes partes del mundo y siguieron un considerado número de casos de RCAM ampollosas, concluyen los

criterios diagnósticos para estas enfermedades y separaron el EPM de SSJ/NET. Estas últimas las consideraron dentro de una secuencia donde las formas graves de SSJ podrían provocar NET y que los mismos fármacos podrían inducir ambos trastornos, pero enfatizan que en la mayoría de los casos de NET la morfología se caracteriza por manchas mal definidas con centros más oscuros rodeadas por áreas de desprendimiento epidérmico.<sup>29</sup>

Actualmente se acepta que EPM y SSJ / NET son dermatosis separadas. El eritema polimorfo se divide en formas: menor y mayor según la afectación de la mucosa y los signos sistémicos de enfermedad en esta última. El espectro de SSJ /NET se subclasifica en SSJ, sobreposición y NET según la extensión del desprendimiento epidérmico (<10, 10-30 y > 30%, respectivamente).

#### **1.6.1.1 Fisiopatogenia.**<sup>30-32</sup>

El queratinocito es el objetivo de una respuesta inmune mal dirigida, ya sea precipitada por un fármaco o por un agente infeccioso. Esto conduce a la muerte celular apoptótica que es típicamente irregular en EPM y extensa a confluyente en SSJ / NET. Los mecanismos patológicos son diferentes en EM y SSJ / NET. La citotoxicidad directa mediada por linfocitos de los queratinocitos ocurre en EPM, pero en SSJ / NET hay poca evidencia de citotoxicidad y se ha propuesto un papel para el ligando Fas soluble (FasL), la granulinsina liberada de linfocitos T citotóxicos y linfocitos NK.

#### **1.6.1.2 Patología.**<sup>14,15</sup>

Las lesiones histológicas tanto en EPM como en SJS / NET reflejan la patogénesis, es decir, la muerte de las células epidérmicas mediada por linfocitos. El patrón histológico que representa tanto SJS, NET y EPM corresponde al perivascular con patrón de interfase vacuolar.<sup>15</sup>

El EPM tiene hallazgos histopatológicos variados que se correlacionan con el tiempo de evolución de la lesión. Las lesiones tempranas tienen un infiltrado perivascular superficial escaso compuesto principalmente por linfocitos e histiocitos, edema y eritrocitos extravasados en la dermis papilar, alteración vacuolar y queratinocitos necróticos basales y suprabasales. Los disqueratinocitos pueden alargarse y tener forma de cigarro con citoplasma eosinófilo condensado y núcleos picnóticos; denominándose como "disqueratosis estriada". Las lesiones más antiguas tienen un infiltrado más denso, mayor extravasación de eritrocitos y una necrosis epidérmica confluyente más extensa. La alteración vacuolar puede progresar a separación subepidérmica o vesiculación, si es

grave. La espongirosis puede resultar en la formación de vesículas intraepidérmicas. En los casos de EPM inducidos por fármacos, estos cambios suelen acentuarse en el acrosiringio.<sup>14</sup>

Histológicamente, NET es a menudo indistinguible de EPM. Tanto en SSJ y NET la apoptosis de queratinocitos es típicamente más extensa que en EPM. Sin embargo, en la NET, el infiltrado suele ser más escaso y la necrosis epidérmica más extensa.<sup>17</sup>

Las lesiones progresan de pequeñas zonas de necrosis epidérmica focal a necrosis confluyente de todas las capas de la epidermis. Puede haber una inflamación significativa de las células de queratinocitos en las capas externas espinosas y granulosas. Si bien la composición del infiltrado inflamatorio (células linfoides, macrófagos y células dendríticas) es similar a la del EPM, la infiltración suele ser, más escasa.<sup>17</sup>

La falta de inflamación es más pronunciada en la NET, donde prácticamente no existe infiltración celular en lesiones completamente desarrolladas. La necrosis epidérmica de espesor total puede inducir la separación de la dermis subyacente (de ahí el nombre de necrosis epidérmica). En la NET se han descrito anomalías de los conductos sudoríparos subyacentes, que incluyen infiltración linfocítica, hiperplasia de células basales y necrosis. En etapa inicial, las lesiones pueden ser sutiles, con solo picnosis de núcleos e hipereosinofilia del citoplasma. Distinguir histológicamente la NET de la enfermedad de injerto contra hospedero aguda puede ser un problema importante en los pacientes trasplantados.

#### **1.6.1.3 Síndrome de Stevens-Johnson, necrosis epidérmica tóxica y sobreposición.**

Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrosis epidérmica tóxica (NET) y la sobreposición de ambos son enfermedades mucocutáneas donde el desprendimiento cutáneo y la afección a mucosas son los signos característicos. En la bibliografía internacional se ha propuesto la diferencia entre estas tres entidades por el porcentaje de superficie cutánea desprendida, siendo así:<sup>29</sup>

- 1) SSJ < 10% Superficie corporal afectada.
- 2) NET > 30% Superficie corporal afectada.
- 3) Sobreposición de SJS/NET 10-30 % Superficie corporal afectada.

#### **1.6.1.4 Causa.**

La causa principal de estos síndromes son los fármacos, aproximadamente 64% para SJS y 65% para NET, un tercio de los casos puede ser secundario a infecciones principalmente *Mycoplasma pneumoniae*. Entre los medicamentos más frecuentes responsables de un poco más de la mitad de los casos se encuentra alopurinol, sulfas (sulfametoxazol, sulfasalazina), anticonvulsivos no aromáticos (lamotrigina, carbamacepina, fenitoína, fenobarbital), antivirales (nevirapina) AINEs (oxicam, etoricoxib).<sup>31-33</sup>

#### **1.6.1.4 Tiempo de evolución.** <sup>34,35</sup>

El tiempo de presentación de la enfermedad dependerá del antecedente dermatológico, si es la primera vez con la que el paciente cursa la enfermedad tardará aproximadamente 2-4 semanas después de iniciar el fármaco. Si ya existe el antecedente el cuadro puede ser más grave y el tiempo de presentación corto. En un estudio de 379 pacientes se estableció la cronología de la enfermedad, los tiempos de presentación de síntomas ocurre en promedio a los 14 días después de haber sido expuesto al medicamento, el tiempo transcurrido entre la hospitalización y la progresión máxima es de 5 días y el tiempo de mejoría es 2-3 semanas después del inicio del desprendimiento cutáneo.

#### **1.6.1.5 Manifestaciones clínicas.**

Se caracteriza por el desprendimiento cutáneo asociado a la sintomatología sistémica y cursa con varias etapas.

Al inicio del cuadro la sintomatología es inespecífica caracterizado por fiebre, hiperemia o enantemia, malestar general, odinofagia, eritema y dolor. De 1 a 3 días después, el cuadro progresa ocasionando fiebre persistente, dolor en la piel y mucosas, ampollas frágiles con halos eritematosos alrededor denominadas dianas atípicas de diferentes tamaños y formas, las cuales pueden confluir ocasionando grandes erosiones. Las lesiones en piel suelen aparecer primero en el tronco con diseminación a cuello, cara y extremidades proximales. Las mucosas más afectadas son boca, ojos y genitales en un 90% de los pacientes. En otras ocasiones la mucosa respiratoria y gastrointestinal es afectada en un 25% de los pacientes con NET. El dolor de mucosas y piel es un síntoma acompañante.<sup>35</sup>

A medida que la afectación epidérmica progresa hacia una necrosis de espesor total, las lesiones eritematosas adquieren un tono gris característico. Este proceso puede ser muy rápido (horas) o tomar varios días. Luego, la epidermis necrótica se desprende de la dermis subyacente y el líquido llena el espacio entre la dermis y la epidermis, lo que da lugar a la formación de ampollas.

Las ampollas tienen características especiales: se rompen con facilidad y pueden extenderse hacia los lados con una ligera presión del pulgar a medida que la epidermis necrótica se desplaza lateralmente, el cual se denomina signo de Asboe-Hansen.<sup>36</sup>

### **1.6.2 Eritema polimorfo (EPM).**

Es una enfermedad aguda de la piel, auto limitada caracterizada por el inicio abrupto de lesiones maculopapulares denominadas lesiones en diana, de mayor incidencia en adultos jóvenes.<sup>37</sup>

Fue descrito en 1860 por Ferdinand von Hebra como una enfermedad con inicio abrupto de cientos de pápula. Se puede clasificar clínicamente con o sin involucro de mucosas, el 63% de los pacientes con EPM tenía al menos una mucosa involucrada.<sup>38</sup>

Por lo tanto, la presentación puede ser EPM mayor con afección de más de dos mucosas involucradas y que por lo general cursa con una afección sistémica y el EPM menor sin afección de mucosas.

#### **1.6.2.1 Causa.**

A diferencia del resto de las farmacodermias la principal causa del EPM es infecciosa. La infección por el virus del herpes simple (HSV) principalmente el HSV 1. Otras causas infecciosas que se han descrito *Mycoplasma pneumoniae*, *Histoplasma capsulatum* y *parapoxvirus*. Otros factores asociados al EPM son traumatismo, frío, radiación ultravioleta (UV) y fármacos.<sup>38</sup>

Los medicamentos son la segunda causa de presentación de EPM. Los más implicados son: AINEs (oxicam), alopurinol, fenobarbital, fenitoína, sulfonamidas antibacterianas y clormezanona.<sup>33</sup>

Nuevos fármacos se han descrito como causas de EPM en varios reportes de casos. Sin embargo, como la mayoría de los casos son aislados, la asociación no está clara.<sup>37</sup>

#### **1.6.2.2 Tiempo de evolución.**

La mayoría de las lesiones suelen aparecer dentro de 24 h tras la exposición, las cuales duran 2 semanas. Por lo general, los pacientes tienen un curso no complicado de la enfermedad, puede haber recidivas en caso de encontrarse asociación con HSV. <sup>39</sup>

### **1.6.2.3 Manifestaciones clínicas.**

Existen dos tipos de eritema polimorfo: menor y mayor. La diferencia principal es la afección a mucosas y síntomas sistémicos en el EPM mayor, como artralgias, astenia y fiebre, que preceden a las lesiones de la piel. La morfología de las lesiones se caracteriza por lesiones en diana típicas las cuales se palpan edematosas, miden menos de 3 cm de diámetro, son redondas u ovals, de bordes bien definidos, y se presentan en forma de 3 anillos concéntricos de diferentes colores cuyo centro tienen una ampolla o costra. En algunos casos se presentan en dianas atípicas, las cuales son lesiones ligeramente más grandes, con 1-2 anillos, de bordes no definidos y que siguen presentando la característica de edema. <sup>38</sup>

La topografía se caracteriza por afectar extremidades y cara, dorso de manos, antebrazos, cuello y cara son los sitios más frecuentemente afectados. Las principales mucosas afectadas suelen ser labios y boca, ojos y genitales de forma menos frecuente, se caracterizan por ampollas, erosiones y costras. <sup>39</sup>

### **1.6.3 Eritema Fijo medicamentoso (EFP).**

El eritema fijo medicamentoso (EFP) se caracteriza por un inicio súbito de placas redondas u ovaladas, edematosas, eritematosas en la piel y / o membranas mucosas, acompañadas de ardor y / o prurito, que al re exponerse a la causa reaparece la misma topografía y morfología. Además, algunos casos pueden mostrar la formación de vesículas, ampollas y erosiones, la forma ampollosa del EFP. La hiperpigmentación es una consecuencia característica.

#### **1.6.3.1 Causa.**

El EFP es una reacción farmacológica cutánea común, que representa hasta el 14-22% de los pacientes, solo superada por las reacciones morbiliformes. Los medicamentos más frecuentes involucrados son los antimicrobianos y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE), como antibióticos (trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclinas, penicilinas, quinolonas), dapsona, AINEs (ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno), paracetamol, barbitúricos, carbamazepina. <sup>40</sup>

### **1.6.3.2 Tiempo de evolución.**

Los eritemas fijos pigmentados se manifiestan hasta 1 semana después de la primera exposición al fármaco y, para exposiciones posteriores, entre 30 min y 8 h después.<sup>41</sup>

### **1.6.3.3 Manifestaciones clínicas.**

Se pueden presentar clínicamente dos tipos de eritema fijo medicamentoso, el clásico y el ampolloso generalizado. Es posible tener antecedentes de formas clínicas leves de EFP en estos individuos, y las recidivas pueden iniciar con formas más graves y extensas.<sup>41</sup>

La presentación morfológica clásica y más común se caracteriza por una única (en ocasiones múltiples) placas de bordes bien definidos y circulares, eritematosas y pigmentadas, palpables o edematosas y que en ocasiones forman vesículas y/o ampollas. En un estudio, el 16% de los pacientes tenía una sola placa, el 36% tenía de dos a cinco placas y el 47% tenía más de cinco placas en la presentación inicial.<sup>42</sup>

El EFP puede afectar en cualquier topografía de la piel, pero suele afectar de espesor menor como la mucosa de los labios, los sitios genitales y perianales. Las áreas de traumatismo cutáneo previo, como quemaduras, mordeduras e infección por el virus del herpes simple (VHS), son los sitios de predilección favoritos.<sup>42</sup>

Después de la suspensión del fármaco, evoluciona a una mancha hiperpigmentada que es el sello distintivo. La histología muestra regeneración del estrato basal y la fagocitosis de la melanina por parte de los macrófagos que permanecerán en el sitio. En ocasiones el EFP resuelve completamente sin ningún rastro de pigmentación en la piel.<sup>42</sup>

Los queratinocitos de la capa basal liberan interleucina 15 durante la regeneración y permite la formación de células T CD8+ de memoria, esto conlleva a la recidiva en el sitio previamente afectado.<sup>17</sup>

EFP puede ser asintomático o puede estar acompañado de ardor o prurito, y en ocasiones de síntomas sistémicos inespecíficos. Los síntomas sistémicos son poco frecuentes: malestar general, fiebre, náuseas, diarrea.<sup>42</sup>

Otra variedad de EFP es la forma ampollosa generalizada considerada como una dermatosis de gravedad. Se caracteriza por múltiples manchas y ampollas de color rojo intenso, que muestran

una distribución bilateral, a menudo simétrica. Es posible tener antecedentes de formas clínicas leves de EFP en estos individuos, y la recidiva subsiguiente puede empeorar la enfermedad con la participación adicional de nuevas áreas.<sup>43</sup>

#### **1.6.3.4 Patología.**

El patrón histológico que representa el EFP es una dermatitis perivascular con patrón de interfase vacuolar, similar al EPM. Se caracteriza porque hay degeneración hidrópica basal, incontinencia pigmentaria, necrosis de queratinocitos epidérmicos superiores, edema en dermis, vasodilatación y células inflamatorias perivasculares (linfocitos, neutrófilos, histiocitos, mastocitos).<sup>15</sup>

La forma ampollosa generalizada muestra un aumento de la inflamación con eosinófilos, menos queratinocitos necróticos y mayor cantidad de macrófagos en la dermis en comparación con SSJ / NET. Sin embargo, puede tener necrosis epidérmica de espesor total, que histológicamente se parece mucho y puede ser casi indistinguible de SSJ y NET. En ese caso, las distinciones potencialmente valiosas pueden ser los niveles de granulinas en suero y el número de células que expresan granulina intraepidérmica, que resultan ser mayores en SSJ / NET.<sup>43</sup>

#### **1.6.4 DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms).**

Un síndrome inducido por fármacos caracterizado por la tríada de: fiebre, exantema y linfadenopatía, pero que más tarde se asoció con afectación de órganos internos, se ha descrito con una multitud de nombres.<sup>44</sup>

En 1996, se introdujo el acrónimo DRESS para distinguir el síndrome de otras reacciones adversas cutáneas a medicamentos (cADR), no asociadas con síntomas sistémicos. En los países asiáticos, se introdujo el acrónimo DIHS (síndrome de hipersensibilidad (inducida por fármacos)) para el mismo síndrome.<sup>45</sup>

DRESS es una reacción adversa multiorgánica inusual a fármacos y potencialmente mortal. Se ha estimado que su incidencia está entre 1 de cada 1000 y 1 de cada 10000 exposiciones a fármacos como los anticonvulsivos aromáticos (por ejemplo, fenitoína, carbamacepina, fenobarbital) y sulfonamidas.<sup>46</sup>

Han surgido nombres adicionales para este síndrome en parte porque no todos los pacientes tienen eosinofilia en sangre periférica.<sup>46</sup> Para ayudar en el diagnóstico clínico de este trastorno, se han



propuesto dos sistemas de puntuación: RegiSCAR y J-SCAR, en donde el primero valora fiebre, adenopatías, eosinofilia periférica, linfocitos atípicos, lesiones en piel, biopsia de piel, involucro de órganos; y el segundo evalúa, fiebre, dermatosis en piel, adenopatías, alteraciones hematológicas y hepáticas.<sup>28,46</sup>

#### **2.6.4.1 Causa.**

La etiología de DRESS se considera generalmente como una hipersensibilidad grave a un medicamento y a los metabolitos reactivos del fármaco, que pueden estar asociados con defectos enzimáticos en el metabolismo del fármaco. Se han implicado muchas drogas: Los anticonvulsivos aromáticos, especialmente fenitoína, carbamazepina y fenobarbital, y las sulfonamidas, como dapsona y sulfasalazina, son las causas más comunes de DRESS.<sup>47</sup>

La inmunosupresión puede predisponer a las personas a desarrollar esta afección, especialmente cuando se acompaña de una infección primaria o de reactivación del herpesvirus-6 humano (HHV-6).<sup>44</sup>

En un estudio prospectivo de 36 pacientes con diagnóstico de DRESS el principal fármaco fue el alopurinol en el 39% de los casos, seguido por carbamacepina en el 11 %, y minociclina, trimetoprim sulfametoxazol en un 5 % de los casos.<sup>48</sup>

#### **1.6.4.2 Tiempo de evolución.**

A diferencia del resto de las RCAM, el tiempo de evolución es prolongado. En promedio empieza 2-6 semanas después de haber sido expuesto al medicamento, en los pacientes con exposición previa al fármaco puede ser más corto.<sup>47</sup>

#### **1.6.4.3 Manifestaciones clínicas.**

El DRESS se caracteriza por presentar malestar general, odinofagia, fiebre 38-40°C, linfadenopatía cervical y exantema en sus primeras etapas.<sup>47</sup>

La dermatosis con la que cursa el síndrome es similar a un exantema morbiliforme el cual inicia en cara y tronco superior y se disemina a el resto del cuerpo por lo que se debe hacer diagnóstico diferencial con eritrodermia.<sup>49</sup> Al final de la evolución hay escama exfoliativa e hiperpigmentación. La dermatosis se acompaña de edema de cara, ganglios linfáticos dolorosos y palpables,

esplenomegalia son otros síntomas frecuentes. Otras formas clínicas menos frecuentes ha sido urticariforme, liquenoide, purpúrico y ecematoso.<sup>50</sup>

El DRESS tiene un compromiso sistémico, por lo general los pacientes cursan con leucocitosis, eosinofilia y linfocitos atípicos. El involucro del hígado es lo más frecuente siendo en el 75% de los casos, seguido de los riñones, pulmones, pericardio y falla cardiaca.<sup>49</sup>

#### **1.6.4.4 Patología.**

El DRESS puede tener diferentes patrones histológicos los cuales varían desde la dermatitis espongiforme hasta las de EPM o NET. Las lesiones pustulosas se caracterizan por una pústula subcórnea asociada con dilatación infundibular folicular.<sup>17</sup>

En una revisión reciente se concluyó que la presentación histopatológica del síndrome DRESS es muy variable, abarcando muchos patrones inflamatorios, desde un leve infiltrado linfocítico perivascular hasta una dermatitis pustulosa, tipo PEGA, EPM, ecematososa o de interfase, siendo esta última la más frecuente.<sup>51</sup>

Entre otras observaciones los autores concluyeron que en una misma muestra puede haber asociación de diferentes patrones inflamatorios, los eosinófilos dérmicos estaban presentes en solo el 20% de los casos, los queratinocitos apoptóticos en solo la mitad de los casos y pueden existir linfocitos atípicos en la dermis cuyo fenotipo corresponde a CD8+, granzima B+.<sup>51</sup>

#### **1.6.5 Exantema morbiliforme.**

Los exantemas morbiliformes son las RCAM más frecuentes. Se ha calculado que puede ocurrir en el 2% de los pacientes hospitalizados y se caracterizan por manchas y pápulas eritematosas secundarios a una reacción de hipersensibilidad tipo IV.<sup>52</sup>

##### **1.6.5.1 Causa.**

Su principal causa es por fármacos y dentro de los más frecuentes están: beta lactámicos, sulfonamidas y antiepilépticos. Cuando un individuo se expone a aminopenicilinas y se encuentra bajo una infección viral como Epstein-Barr, la frecuencia de presentación de exantema morbiliforme aumenta aproximadamente 5-10%.<sup>52</sup>

##### **1.6.5.2 Tiempo de evolución.**

Después de la exposición del medicamento, la dermatosis inicia a los 5-14 días. En los pacientes que ya habían sido expuestos al medicamento las lesiones en piel se manifiestan dentro de un periodo de 6-12 horas hasta 7 días, aproximadamente.<sup>52</sup>

### **1.6.5.3 Manifestaciones clínicas.**

Su principal topografía es cara, cuello y tronco superior, es bilateral y simétrica. Se caracteriza por manchas y pápulas eritematosas, puede acompañarse de prurito y febrícula. La presentación más frecuente es un inicio en tronco con diseminación centrifuga, sin embargo, se han reportado patrones de distribución centripeta y de inicio en pliegues.<sup>52</sup>

### **1.6.5.4 Patología.**

El patrón histológico es una dermatitis perivascular con patrón de interfase vacuolar, similar al EPM. Los exantemas morbiliformes se caracterizan por una dermatitis de interfaz vacuolar sutil con queratinocitos disqueratósicos dispersos a lo largo de la unión dermoepidérmica. Las lesiones suelen tener un infiltrado linfocítico perivascular superficial con eosinófilos dispersos y edema papilar leve.<sup>15</sup>

Se realizó un estudio en Francia donde se compararon clínica e histopatológicamente casos de DRESS y exantemas maculopapulares. Se describió que en ambos el patrón más frecuente observado corresponde a dermatitis de interfase con una densidad baja de infiltrado compuesto por linfocitos T CD8 y baja proporción de granzima B+, los queratinocitos apoptóticos se presentan en 30% de los casos, 25% presenta exocitosis de neutrófilos y pustulosis, los linfocitos atípicos en un 35%. Los autores proponen que tanto la fisiopatología e histología de DRESS y exantemas maculopapulares es muy similar y ambas pueden ser parte de un espectro de enfermedad con diferentes grados de severidad.<sup>51</sup>

## **1.6.6 PEGA.**

### **1.6.6.1 Causa.**

Los fármacos más comúnmente involucrados son antibióticos (aminopenicilinas y quinolonas principalmente, sulfamidas), hidroxiclороquina, terbinafina, ketoconazol, fluconazol y diazepam.<sup>53</sup> Existen causas infecciosas, las cuales no son frecuentes, por parvovirus B19, *Chlamydia pneumoniae* y citomegalovirus.<sup>53,54</sup>

#### **1.6.6.2 Tiempo de evolución.**

El tiempo de latencia que existe entre la exposición al medicamento y el desarrollo de la enfermedad es muy corto dentro de 24-48 horas.<sup>53</sup>

#### **1.6.6.3 Manifestaciones clínicas.**

La principal topografía afectada es tronco y zonas flexurales o pliegues, cuando se afectan las mucosas principalmente se manifiesta en labios y mucosa bucal. La PEGA se caracteriza por centenares de pústulas no foliculares, puntiformes, estériles, sobre una base eritematosa y ocasionalmente pruriginosas.<sup>54</sup>

El cuadro clínico se acompaña de leucocitosis con neutrofilia, fiebre y en 17% de los casos puede haber involucro a órganos, entre ellos, hígado, riñón y pulmón.<sup>55</sup>

Después de la suspensión del fármaco, la resolución se presenta a los pocos días con escama en la topografía afectada.

#### **1.6.6.4 Patología.**

La histopatología muestra típicamente una pústula esponjiforme subcórnea y/o intraepidérmica superficial con un edema marcado de la dermis papilar. La espongirosis suele ser leve, a diferencia de la que se observa en la psoriasis pustulosa, es común observar queratinocitos necróticos dispersos. Además, los eosinófilos suelen estar presentes como parte de un infiltrado mixto denso en la dermis superior. En raras ocasiones, los casos pueden presentar vasculitis franca.<sup>17</sup>

#### **1.6.7 Urticaria.**

La urticaria inducida por fármacos es una de las erupciones farmacológicas más frecuentes y representa aproximadamente el 5% de todas las erupciones cutáneas farmacológicas. La urticaria causada por fármacos suele ser aguda y rara vez crónica (> 6 semanas).<sup>56</sup>

Aunque varios mecanismos diferentes pueden ser responsables, lo más frecuente es una reacción de hipersensibilidad inmediata mediada por anticuerpos IgE, especialmente cuando la urticaria está asociada con angioedema y / o anafilaxia. Existe otra causa de urticaria, denominada "pseudanafiláctica", la cual puede imitar la liberación de histamina inducida por IgE, pero son secundarias a una liberación no inmunológica de histamina y / u otros mediadores de la inflamación.<sup>28</sup>

#### **1.6.7.1 Causa.**

La urticaria aguda es desencadenada por fármacos en aproximadamente el 7% de los niños; los betalactámicos seguidos de los fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son los fármacos causales más comunes. Los fármacos que producen con mayor frecuencia urticaria son los antibióticos, especialmente las penicilinas y cefalosporinas, y con menor frecuencia, las sulfonamidas y la minociclina.<sup>52</sup>

El medio de contraste y el ácido acetilsalicílico son ejemplos de fármacos que inducen reacciones pseudoanafilácticas. El último lo hace mediante la inhibición de la ciclooxygenasa y la posterior acumulación de leucotrienos.<sup>28</sup>

#### **1.6.7.2 Tiempo de evolución.**

El periodo de latencia es el más corto de todos, tras la exposición inmediatamente se presenta la dermatosis y cada roncha durará menos de 24 horas.

#### **1.6.7.3 Manifestaciones clínicas.**

La urticaria se caracteriza por ronchas secundarias a edema vasomotor de la dermis y / o angioedema. La roncha, lesión elemental de la urticaria, se caracteriza por una inflamación central rodeada de un área eritematosa y prurito. Tiene la característica que cada roncha se resuelve en 24 horas.<sup>52</sup>

#### **1.6.7.4 Patología.<sup>15</sup>**

La histología muestra un escaso infiltrado perivascular superficial y profundo compuesto principalmente por linfocitos, histiocitos, mastocitos y, ocasionalmente, algunos eosinófilos. También hay un edema significativo de la dermis reticular que se manifiesta por espacios ensanchados entre los haces de colágeno.

### **1.7 Estudios realizados acerca de la caracterización de patrones clínicos e histológicos.**

Pocos han sido los estudios que se han obtenido para la caracterización de los diferentes patrones clínicos y establecer una correlación histopatológica.

En un hospital de Singapur, se realizó una cohorte retrospectiva para identificar las diferentes RCAM y sus fármacos asociados. Encontraron que el inicio de la reacción fue inmediato (menos de 1 hora) en 11 % de los casos; acelerado (1 hora a 3 días) 24% de los casos; retardado (más de

3 días) en 64 de los casos. Hubo 31% pacientes que habían sido expuestos a más de siete medicamentos diferentes en el mes previo al inicio de la reacción al fármaco. Los fármacos comúnmente implicados en causar RCAM fueron los antibióticos (penicilinas, cefalosporinas) y antiepilépticos (fenitoína, carbamacepina), juntos representaron el 75% de las RCAM. El exantema maculopapular fue el patrón clínico más frecuente. Las manifestaciones sistémicas se presentaron en 30% de los pacientes; la hepatitis fue la manifestación más común, seguida de fiebre. El alopurinol, la fenitoína y la carbamazepina representaron el 57,5% de todos los casos de hepatitis, el 67,9% de la fiebre por fármacos y el 41,2% de las anomalías hematológicas (eosinofilia). La insuficiencia renal aguda fue atribuible al alopurinol en 2 de 3 casos (66,7%). A pesar, de mostrar los diagnósticos clínicos, se desconoce los patrones clínicos con los cuales cursaron los pacientes y la correlación histopatológica.<sup>8</sup>

En México, en el 2012 se describió la prevalencia en un hospital de 3 nivel, donde se encontraron que las reacciones adversas a medicamentos correspondieron a 34.4% de los pacientes, el 63% eran mujeres y las enfermedades ampollas y con necrosis fueron las más frecuentes.<sup>9</sup>

Sin embargo, no se ha descrito los patrones clínicos ni histopatológicos más frecuentes para cada uno de las diferentes RCAM.

### 3.- JUSTIFICACIÓN

Las reacciones cutáneas adversas por medicamentos son un motivo frecuente de interconsulta y de internamiento en el servicio de dermatología, desde las más inofensivas como exantemas morbiliformes hasta las más graves que ponen en riesgo la vida del paciente.

Aproximadamente 1 de cada 1000 pacientes hospitalizados cursa con una reacción cutánea adversa por medicamentos grave como lo es NET, SSJ, DRESS, entre otras.<sup>57</sup> El diagnóstico oportuno permitirá suspender el fármaco sospechoso e instaurar un tratamiento adecuado.

Las RCAM cursan con una amplia gama de patrones clínicos e histológicos, que en ocasiones puede ser confuso su diagnóstico e incluso sobreponerse con otras dermatosis. Un ejemplo consiste entre SSJ y NET, donde no solo la superficie corporal afectada permite la distinción sino, el patrón clínico de necrosis de la piel.

La historia clínica, la exploración física de la piel y anexos, y la valiosa información de la histología fundamentarán el diagnóstico. Por lo tanto, la descripción clínica de la dermatosis y la histología serán prioritarias para lograr el diagnóstico final de las reacciones cutáneas adversas por medicamentos.

#### 4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe una diversidad de patrones clínicos de reacciones cutáneas adversas a medicamentos (RCAM). Su prevalencia aproximada es del 2-3% en pacientes hospitalizados a nivel mundial.<sup>57</sup>

En México, se cuenta con estadística de dos hospitales de 3 nivel, en el primero la prevalencia correspondió a 0.7%, el exantema morbiliforme y las urticarias como las más frecuentes.<sup>9</sup> Y en el segundo, las RCAM correspondieron a 34.4% de los pacientes hospitalizados siendo las más graves como NET y SSJ las más frecuentes.<sup>58</sup>

Muchas de las RCAM son de fácil diagnóstico dado su presentación clínica clásica, pero en muchos otros casos el diagnóstico es complejo y se necesita de varias herramientas clínicas e histopatológicas.

La confusión surge en los patrones clínicos cuyo diagnóstico diferencial es amplio, en estos casos la descripción de las dermatosis permitirá realizar un diagnóstico diferencial con otras RCAM, y otras dermatosis. Un ejemplo, es el paciente con desprendimiento cutáneo disseminado, si bien la principal sospecha diagnóstica es un SSJ o NET, también podría corresponder a otras dermatosis como pénfigo vulgar cuyo pronóstico y tratamiento son totalmente diferentes. En este caso, los pequeños detalles permitirán diferenciar las distintas dermatosis por lo que la descripción minuciosa de la dermatosis será clave para el diagnóstico final.

Un escenario similar se presenta con las biopsias de piel de las RCAM; una sola dermatosis puede cursar con una variedad de patrones histológicos, en una misma laminilla puede haber la conjunción de varios de ellos, es frecuente la superposición de hallazgos histológicos con dermatosis no inducidas por fármacos y los hallazgos pueden ser no específicos; por lo que llegar al diagnóstico histológico puede ser difícil.

Por consiguiente, no se puede realizar diagnóstico histológico de RCAM sin una base clínica. En otros casos, el diagnóstico clínico es insuficiente y la histología aporta información trascendente. De modo que el abordaje de las RCAM debe ser como entidades clínico-patológicas.



## 5.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles serán los patrones clínicos e histopatológicos de las reacciones cutáneas adversas a medicamentos en los últimos 5 años, presentadas en el servicio de dermatología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI?

## 6.- HIPÓTESIS

La caracterización de los patrones clínicos e histopatológicos de las reacciones cutáneas adversas a medicamentos en el servicio de dermatología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI en los últimos 5 años es necesaria para el diagnóstico oportuno.

## 7.- OBJETIVOS

### **Objetivo General:**

Identificar los patrones clínicos e histopatológicos de las reacciones cutáneas adversas a medicamentos presentadas en el servicio de dermatología del Hospital de Especialidades del CMN Siglo XXI en el periodo comprendido entre 2016-2020.

### **Objetivos específicos:**

- Determinar las reacciones cutáneas adversas a medicamentos más frecuentes en el servicio de dermatología.
- Descripción de las características epidemiológicas de las reacciones cutáneas adversas a medicamentos más frecuentes en el servicio.
- Identificar los fármacos más asociados a cada una de las reacciones cutáneas adversas a medicamentos más frecuentes en el servicio.
- Descripción de los patrones clínicos de las reacciones cutáneas adversas a medicamentos más frecuentes en el servicio.
- Descripción de los diferentes patrones histopatológicos de las reacciones cutáneas adversas a medicamentos más frecuentes en el servicio.
- Identificar la correlación clínica e histopatológica para cada una de las reacciones cutáneas adversas a medicamentos.

## 8.- PACIENTES Y MÉTODOS.

**Población y muestra:** Se seleccionaron los pacientes con diagnóstico clínico de alguna reacción adversa a medicamento, con estudio histopatológico y valorados por el Servicio de Dermatología y Micología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI, durante enero del 2016 a diciembre del 2020

**Plan de trabajo:** Los investigadores responsables fueron un médico residente de quinto año y un médico de base, adscritos al servicio de dermatología, quienes seleccionaron a los pacientes con diagnóstico de reacciones cutáneas adversas a medicamentos (RCAM) previa aprobación por el comité local de ética e investigación del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS.

Se utilizó un grupo natural de pacientes los cuales correspondieron al número de pacientes atendidos en el servicio de dermatología en el periodo de 2016-2020 con diagnóstico de RCAM. Posteriormente se realizó la revisión del expediente clínico físico y electrónico, donde se recabó la información de ficha de identificación (nombre, género y edad), antecedentes patológicos (comorbilidad, uso de medicamentos en los últimos 3 meses), padecimiento actual (tiempo de evolución, topografía y morfología inicial, fármaco causante), exploración física enfocada a piel y anexos: topografía (se seleccionaran los segmentos corporales involucrados y superficie corporal afectada), patrones clínicos (maculopapular, urticariforme, necrótica, vesículoampollosa, eccematososa, pustulosa, fotosensible, descamativa, purpúrica, paniculitis), síntomas asociados (ardor, dolor, otros), mucosas afectadas (número y morfología). Toda la información recabada se anotó en una hoja de captación de datos.

En cuanto a la revisión de laminillas, se utilizaron únicamente biopsias de piel previamente tomadas en el periodo comprendido del 2016-2020, mismas que fueron tomadas en las valoraciones previas y bajo consentimiento informado del paciente.

Se hizo una búsqueda de bloques y laminillas de los pacientes en el archivo del servicio de Anatomía Patológica y fueron revisadas por Dr. Castellanos, médico adscrito al servicio de Anatomía Patológica del CMN SXXI, quien determinó los patrones histopatológicos en una hoja de captación de datos.

Al contar con la información necesaria de cada paciente, los investigadores realizaron el análisis de resultados de acuerdo al cronograma de actividades.

## 9.- DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio observacional, transversal y retrospectivo.

## 10.- CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL ESTUDIO

### ❖ **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico clínico de reacción cutánea adversa a medicamento, con biopsia de piel y que fueron atendidos en el servicio de Dermatología y Micología médica del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI en el periodo comprendido del 2016-2020.
- Pacientes que firmaron el consentimiento.

### ❖ **Criterios de no inclusión:**

- Pacientes que no tuvieron expediente clínico de la unidad.

### ❖ **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con información incompleta en el expediente.
- Pacientes cuyo material histopatológico no fue localizado en el archivo de patología.
- Pacientes que no se encontró el bloque de parafina.
- Pacientes con diagnóstico de EICH cutáneo.
- Pacientes que cursaron con infección viral exantemática.

## 11.- TAMAÑO DE LA MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó un estudio en un grupo natural, que correspondió al número de pacientes valorados entre enero 2016 y diciembre del 2020 en el servicio de Dermatología del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico clínico de reacción cutánea adversa a medicamentos.

### **Análisis estadístico:**

Se realizó un análisis descriptivo. Los datos cualitativos se presentaron como porcentajes y frecuencias, los cuantitativos se describieron utilizando estadística descriptiva (media con desviación estándar o mediana y rangos intercuartílicos, dependiendo de su distribución).

### **Análisis inferencial:**

- a) Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar normalidad para variables cuantitativas.
  - a. Si fue normal se utilizó la t de Student.
  - b. Si fue anormal se utilizó la U de Mann-Whitney.
- b) Pruebas específicas. Se utilizó la prueba de correlación de Spearman (según corresponda) para comparar los patrones clínicos e histopatológicos.
- c) Se utilizó el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 25.
- d) Se consideró una significancia estadística si la  $p < 0.05$ .

## 12.- DEFINICIÓN OPERACIONAL Y CONCEPTUAL DE VARIABLES.

Definición de variables de trabajo independientes				
Variable de trabajo.	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Tipo de variable
Reacciones cutáneas adversas a medicamentos.	Manifestaciones cutáneas causadas por un medicamento, la cual es nociva, no intencionada y ocurre en dosis normalmente usadas en humanos para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad.	Dermatosis secundarias a un medicamento sistémico las cuales son nocivas y no intencionadas.	Se midieron de forma categórica según sus características clínicas e histológicas como se describe a continuación.	Cualitativa Nominal.
Patrones clínicos de reacciones cutáneas adversas a medicamentos.	Agrupamiento de las dermatosis según sus lesiones elementales clínicas.	Las dermatosis se agruparán en los siguientes patrones clínicos basados en la morfología de las lesiones elementales de la piel.	Se agruparon en las siguientes 10 categorías. Maculopapulares (1). Vesiculo-ampoloso (2) Urticariforme (3) Purpúrico (4) Necrótico (5) Eccematoso (6) Pustuloso (7) Fotosensible (8) Descamativo (9) Paniculitis (10)	Cualitativa nominal politómica
Patrones histopatológicos de las reacciones cutáneas adversas a medicamentos	Agrupamiento de los hallazgos histopatológicos en patrones morfológicos que caracterizan grandes grupos de enfermedades dermatológicas.	División histopatológica según los hallazgos en las biopsias de piel de las RCAM.	Se agruparon en las siguientes 8 categorías: Perivascular (1) Nodular y difuso (2) Vesiculoampoloso (3) Pustular (4) Vasculitis (5) Foliculitis y perifoliculitis (6) Dermatitis fibrosante (7) Paniculitis (8)	Cualitativa nominal politómica

Topografía de las reacciones cutáneas adversas a medicamentos	División del cuerpo humano para su estudio.	Segmentos corporales afectados por las RCAM.	Cabeza y cuello (1) Tronco (2) Extremidades superiores (3) Extremidades Inferiores (4)	Cualitativa nominal politómica
Superficie corporal afectada de las reacciones cutáneas adversas a medicamentos	Es la medida de la superficie del cuerpo humano afectado por alguna dermatosis.	Porcentaje de piel afectada.	<10 % (1) 10-30% (2). >30% (3).	Cuantitativa razón discreta
Membranas mucosas afectadas en las reacciones cutáneas adversas a medicamentos.	Capa formada por epitelio y el tejido conjuntivo laxo subyacente que reviste las paredes internas de los órganos que están en contacto con el exterior del cuerpo.	Membranas del cuerpo que revisten órganos internos en contacto con el exterior. Las cuales pueden ser: Ojos, labios, cavidad bucal, fosas nasales, genitales y ano.	Si (1). No (2)	Cualitativa nominal dicotómica
Morfología de las membranas mucosas afectadas en las reacciones cutáneas adversas a medicamentos.	Tipo de lesión cutánea (primaria o secundaria) con la que se manifiesta una enfermedad.	Cuando exista la afección a membranas mucosas se valorará la lesión elemental manifestada.	Las lesiones elementales que pueden presentarse son: Erosiones (1). Úlceras (2). Vesículas-ampollas (3). Hiperpigmentación(4). Eritema (5).	Cualitativa nominal politómica
Síntomas asociados a las reacciones cutáneas adversas a medicamentos.	Alteración del organismo que pone de manifiesto la existencia de una enfermedad y sirve para determinar su naturaleza.	Síntomas acompañantes y localizados a la dermatosis. Los cuales pueden ser ardor, dolor y prurito.	Si (1) No (2)	Cualitativa nominal dicotómica

Covariables				
Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de medición	Tipo de variable.
Tiempo de presentación.	Es una magnitud física con que se mide la duración o separación de acontecimientos.	Lapso de tiempo de inicio de la dermatosis después de iniciar el fármaco.	<24 hr (1) 24-48 hr (2) 48-72 hr (3) >72 hr (4)	Cuantitativa razón Discreta
Edad.	Lapso que transcurre desde el nacimiento en un individuo, hasta su deceso, en años.	Años cumplidos del paciente al momento de haber iniciado el estudio y fue medido en años.	18-40 años (1) 40-60 años (2) >60 años (3)	Cuantitativa discreta
Alergias previas.	Reacción inmunitaria anormal a un fármaco.	Antecedente de alergias a medicamentos.	Si No	Cualitativa nominal dicotómica.
Fármacos en tratamiento previo.	Es una molécula bioactiva que en virtud de su estructura y configuración química puede interactuar con macromoléculas proteicas, localizadas en la membrana, citoplasma o núcleo de una célula, dando lugar a una acción y un efecto evidenciable.	Uso de cualquier medicamento en los últimos 3 meses.	Si No	Cualitativa nominal dicotómica.
Clase de fármaco.	Clasificación de fármacos según su uso.	Grupo al que pertenece el fármaco sospechoso. Y se le dará esta denominación al fármaco que por tiempo de evolución y/o sugerencia del paciente haya sido el culpable de la RCAM.	Existen diferentes clases de fármacos, los cuales se agruparon según su uso: Anticonvulsivos (1). Antibióticos (2). Antiretrovirales (3). Anti hiperuricemia(4). Analgésicos no esteroideos(5). Antidepresivos (6). Diuréticos(7). Anti arrítmicos(8). Anti hipertensivos (9).	Cualitativa nominal politómica

<b>Variables de control</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición conceptual</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Escala de medición</b>	<b>Tipo de variable.</b>
Sexo.	Expresión fenotípica de la presencia del cromosoma XY o XX para designar hombre y mujer respectivamente.	Sexo consignado en los registros de los expedientes y en su identificación oficial INE de los pacientes	Hombre (1), mujer (2)	Cualitativa nominal dicotómica
Comorbilidad.	Enfermedades agregadas al padecimiento.	Enfermedades que padece el paciente. Las cuales pueden ser autoinmunitarias, crónicas y degenerativas, inmunosupresión.	Si (1) No (2)	Cualitativa nominal politómica



### 13.- CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Para realizar este estudio se obtuvo la aprobación de los Comités de Investigación y de Ética en Investigación en Salud del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional siglo XXI, IMSS.

Se revisaron los expedientes clínicos de pacientes previamente valorados en el servicio de dermatología y solamente se hizo una revisión de las laminillas de biopsias de piel con las que cuentan los pacientes, en ningún momento se le solicitó al paciente información adicional ni tampoco nuevas biopsias de piel. El riesgo de la investigación se cataloga como: sin riesgo, porque se emplearon técnicas de investigación documental retrospectiva y no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio.

El manejo de información y la confidencialidad del paciente se realizó de acuerdo con lo establecido según el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título Segundo; De los Aspectos Éticos de la Investigación de Seres Humanos, artículos 13, 14, 15, 16 y 17. Para dar cumplimiento a los principios morales y éticos, la investigación se realizará bajo los principios del informe de Belmont y la declaración de Helsinki de 2013 para estudios biomédicos.

**Contribuciones y beneficios del estudio para los participantes y la sociedad:** la presente investigación puede ampliar el conocimiento relacionado con reacciones cutáneas adversas a medicamentos, conocimiento de las manifestaciones clínicas y la correlación que existe entre la clínica y la histopatología.

**Confidencialidad:** En cuanto al paciente, se mantuvo la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud). Para lograr lo anterior se utilizó un número de folio y se evitará utilizar identificadores.

## 14.- RESULTADOS

Se revisaron en el archivo clínico y en el expediente electrónico del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XX 155 expedientes de pacientes del servicio de dermatología, que tenían el diagnóstico de algún tipo de reacción cutánea adversa a medicamentos (RCAM) y se les había tomado biopsia de piel en su valoración inicial en el periodo comprendido del 2016 al 2020. De los 155 pacientes, en 47 se confirmó un diagnóstico diferente a RCAM, en 25 casos no se encontraron expedientes físicos ni electrónicos y en 21 casos no se encontraron laminillas ni bloques de parafina en los archivos de patología. Resultando un total de 62 pacientes que cumplían los criterios de selección.

(Figura 1).

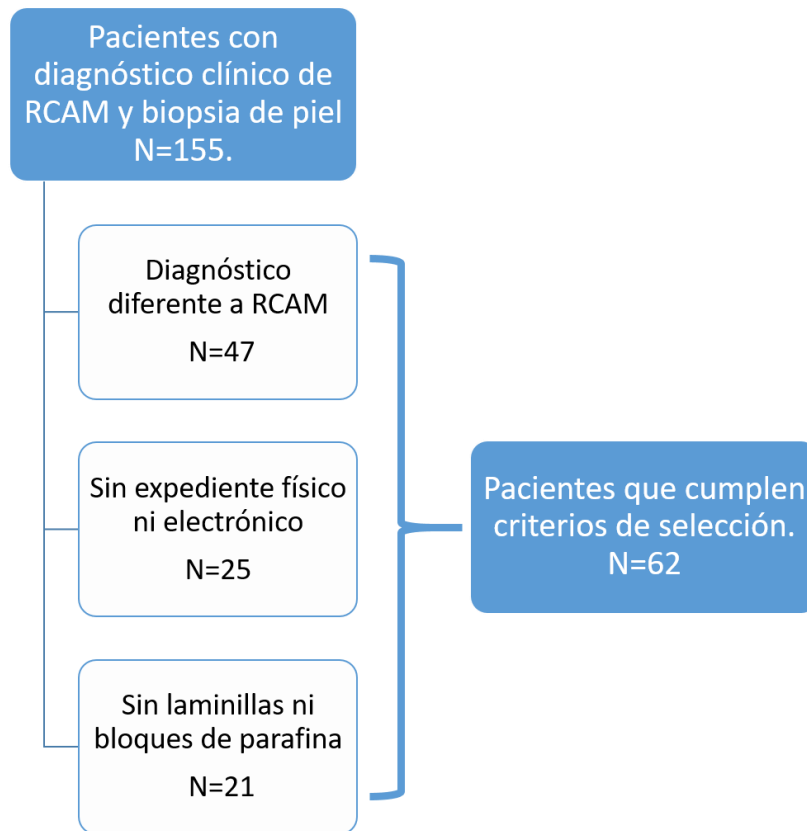
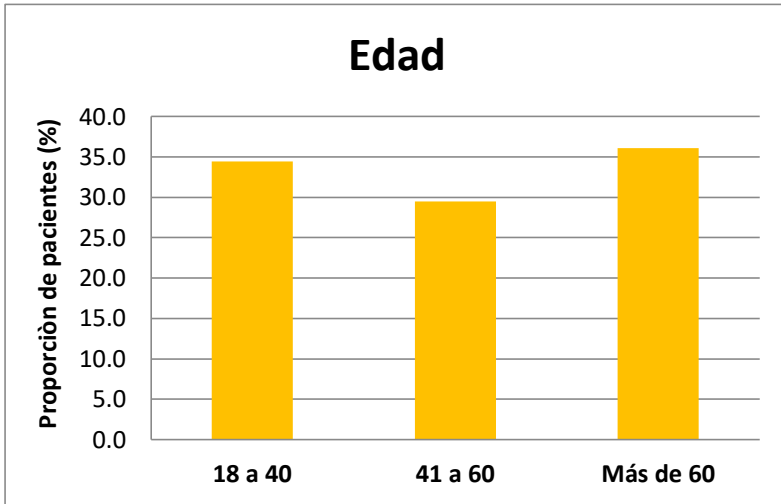


Figura 1. Flujograma de selección de pacientes.

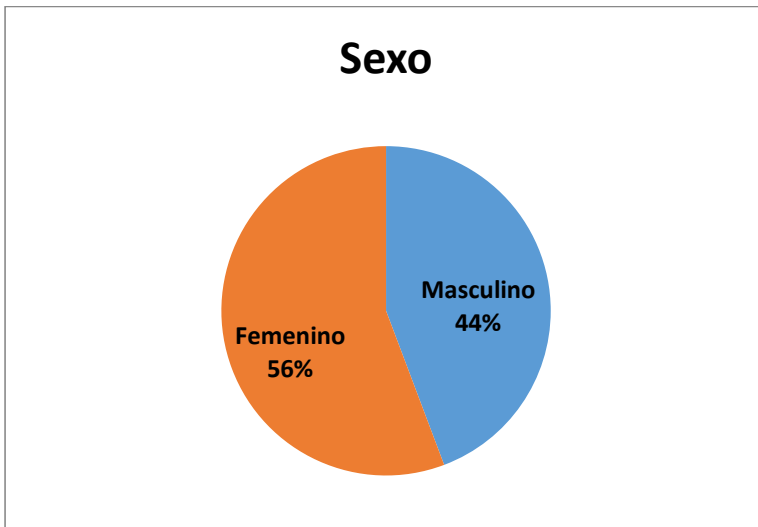
### Características demográficas.

Del total de 62 pacientes que cumplieron los criterios, se encontró que la edad más frecuente de presentación fue en mayores de 61 años con 36.1%, seguido de la edad de 18 a 40 años con 34.4 %, la edad promedio de presentación fue de 50.84 años con una mediana de 52 años (Gráfica 1).



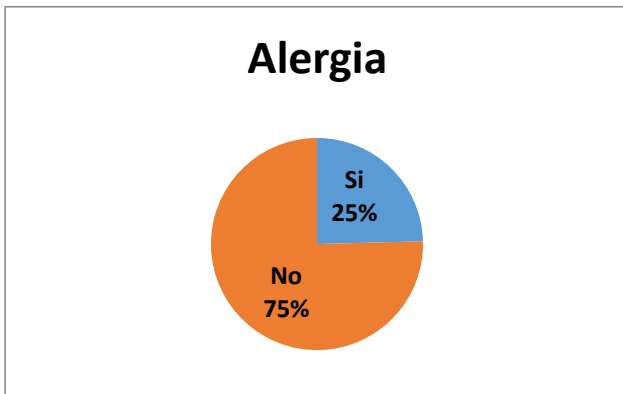
Gráfica 1. Se muestra la clasificación de las edades en pacientes con RCAM.

El sexo femenino fue el más frecuente con 55.7% de los casos, mientras que del sexo masculino fueron 44.3%. (Gráfica 2)



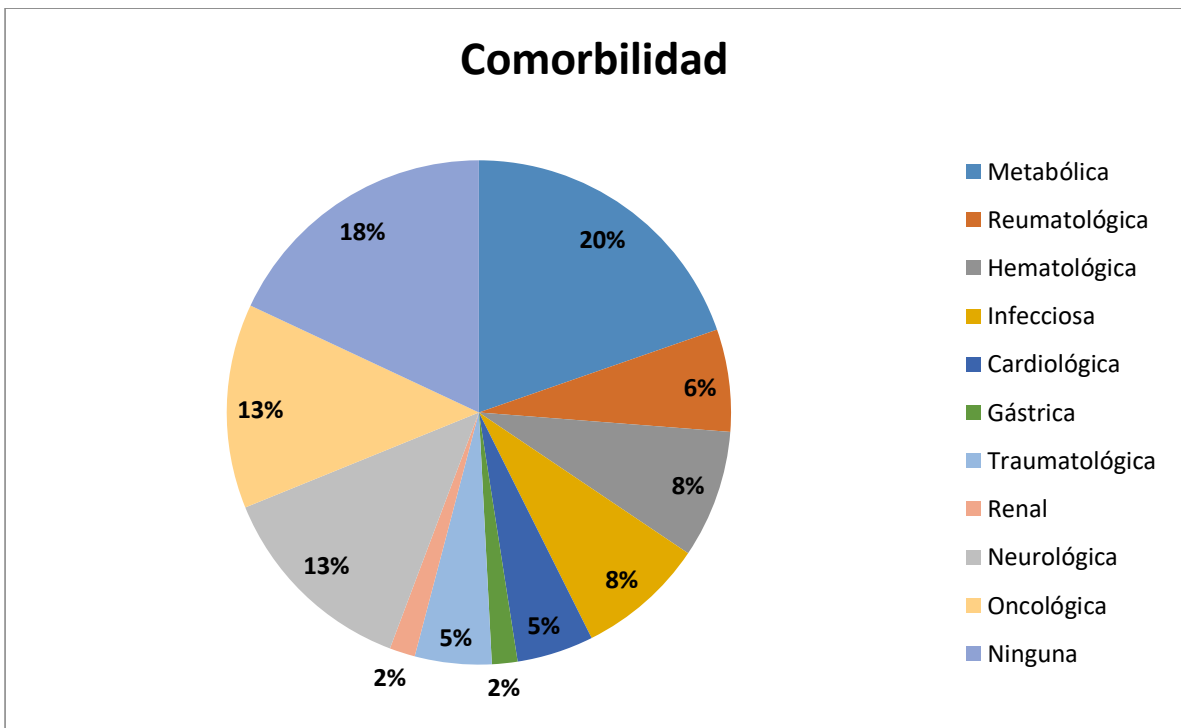
Gráfica 2. Se muestran los porcentajes de RCAM por sexo.

Respecto a los antecedentes, el 75 % de los pacientes no tenían una reacción alérgica a medicamentos previa y el 25% sí registró al menos una (Gráfica 3)



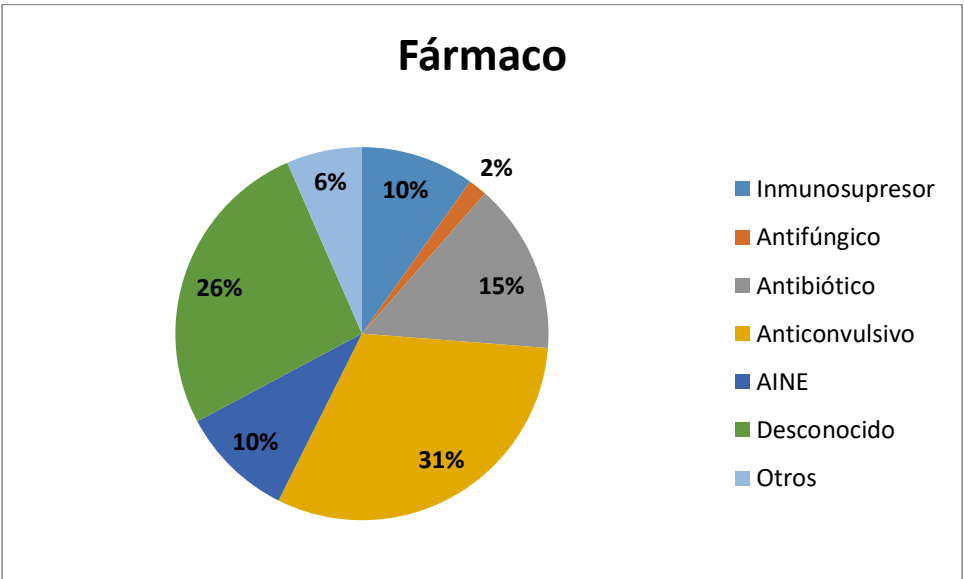
Gráfica 3. Antecedentes de alergias en pacientes con RCAM.

El 83.6% de los pacientes presentaron al menos una comorbilidad entre las más frecuentes fueron las metabólicas (19.7%), neurológicas (13.1%), oncológicas (13.1%), hematológicas (8.2%), infecciosas (8.2%) y reumatológicas (6.6%). (Gráfica 4)



Gráfica 4. Antecedentes de comorbilidad agrupados según la especialidad en pacientes con RCAM.

El 79% de los pacientes tenían antecedente de ingesta de 2 o más medicamentos en los últimos 3 meses, 17% pacientes reportaron ingesta de 1-4 medicamentos, 11 pacientes reportaron ingesta de 5-8 medicamentos y solo 4% pacientes consumían más de 9 medicamentos al momento de presentar la RCAM. El grupo de medicamento que con mayor frecuencia se involucró como el causante de RCAM fueron los anticonvulsivantes con 31.1% de los casos, en 26.2% de los casos se desconoció el medicamento, seguido de los antibióticos en 14.8% de los casos y los inmunosupresores en 9.8% de los casos. (Gráfica 5 y tabla 1)



Gráfica 5. Grupos de medicamentos causante de RCAM.

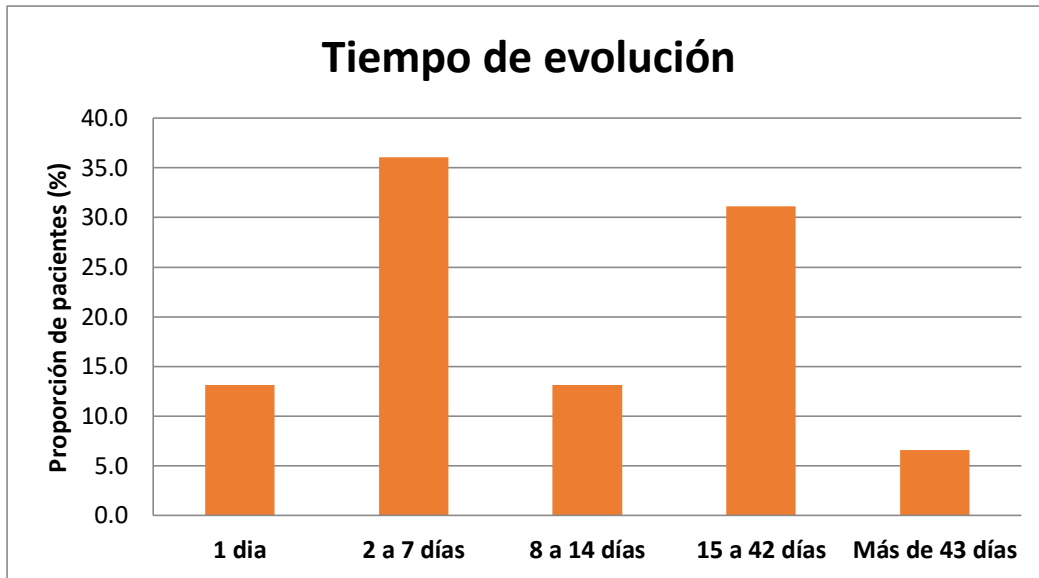
Tabla 1

	n= 27	n= 34	n= 61
	Masculino (%)	Femenino (%)	Total (%)
<b>Clase de medicamentos</b>			
Inmunosupresor	1 (3.7)	5 (14.7)	6 (9.8)
Antifúngico	0 (0)	1 (2.9)	1 (1.6)
Antibiótico	4 (14.8)	5 (14.7)	9 (14.8)
Anticonvulsivante	7 (25.9)	1 (35.3) <sup>2</sup>	19 (31.3)
AINE	2 (7.4)	4 (11.8)	6 (9.8)
Desconocido	11 (40.7)	5 (14.7)	16 (26.2)
Otros	2 (7.4)	2 (5.9)	4 (6.6)
<b>Tiempo de inicio de medicamento (días)</b>			
1 día	3 (11.1)	5 (14.7)	8 (13.1)
2 a 7 días	10 (37)	12 (35.3)	22 (36.1)
8 a 14 días	3 (11.1)	5 (14.7)	8 (13.1)
15 a 42 días	8 (29.6)	11 (32.4)	19 (31.1)
Más de 43 días	3 (11.1)	1 (2.9)	4 (6.6)

Tabla 1. Medicamento sospechoso y tiempo de evolución en las RCAM.

**Tiempo de evolución.**

El tiempo transcurrido entre el medicamento y la primera manifestación clínica se dividió en 5 grupos en función de los días transcurridos, el más frecuente fue de 2 a 7 días en 36.1% de los casos, de 15 a 42 días en 31.1% casos de los casos, de 8 a 14 días en 13.1 de los casos al igual que los de menos de 24 horas de evolución; el grupo con menor número de casos fue el que tenía el tiempo de evolución más largo, mayor de 43 días con solo 6.6 % casos. (Gráfica 6 y tabla 1)

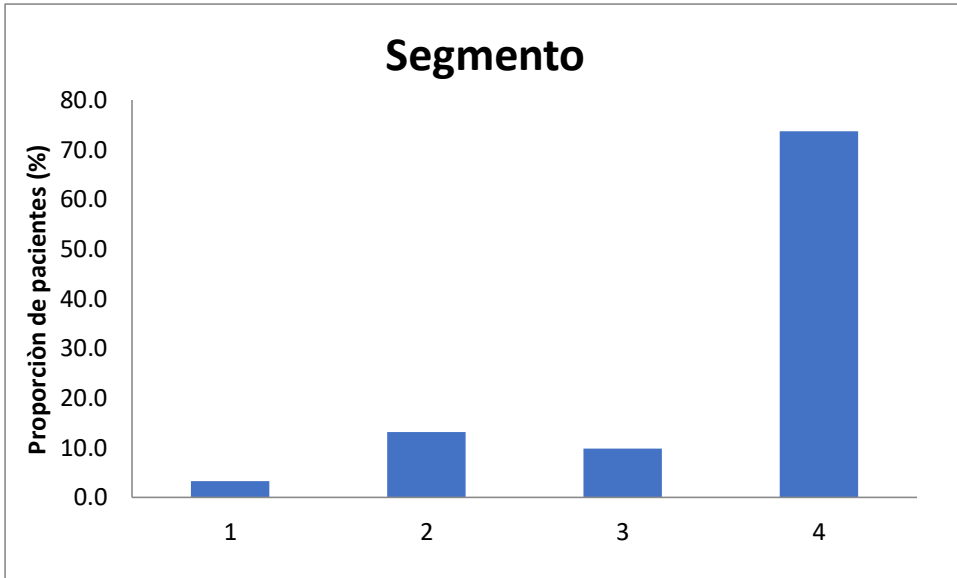


Gráfica 6. Tiempo transcurrido desde que se inició el medicamento y comenzaron las manifestaciones de RCAM.

#### **Características clínicas.**

En el interrogatorio de la primera consulta, el 98% de los casos reportaron iniciar en más de 2 segmentos corporales al mismo tiempo y la lesión elemental inicial más frecuente fueron las manchas eritematosas con 53 casos.

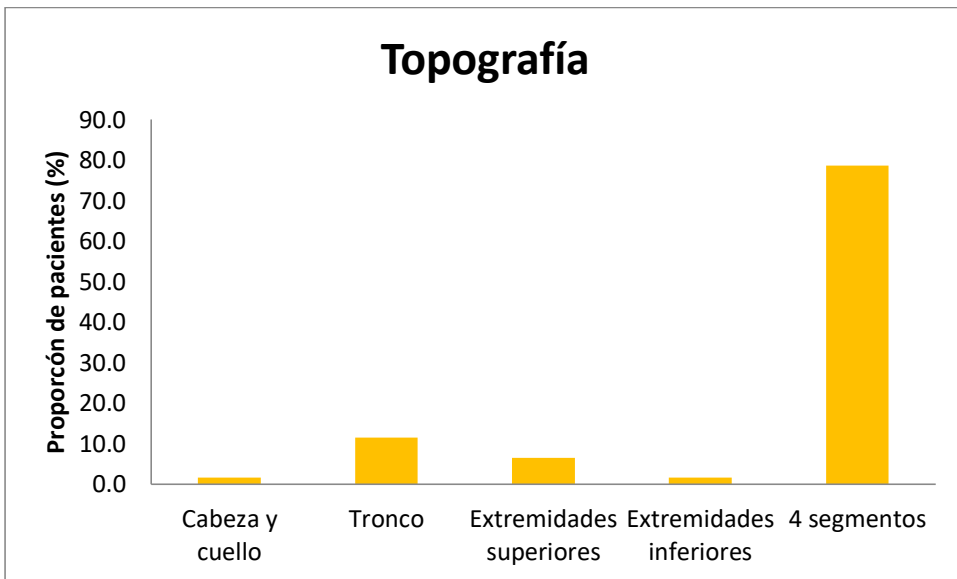
En la exploración física inicial, 73.8% casos presentaron afección a los 4 segmentos corporales, 13.1% de los casos con 2 segmentos corporales, 9.8% con 3 segmentos corporales y 3.3% casos con 1 segmento corporal afectado. (Gráfica 7)



Gráfica 7. Número de segmento corporales involucrados.

Los segmentos más frecuentemente afectados fueron el tronco y las extremidades superiores, el que menor involucro tuvo fue cabeza y cuello, y en ningún caso se reportó afección a piel cabelluda.

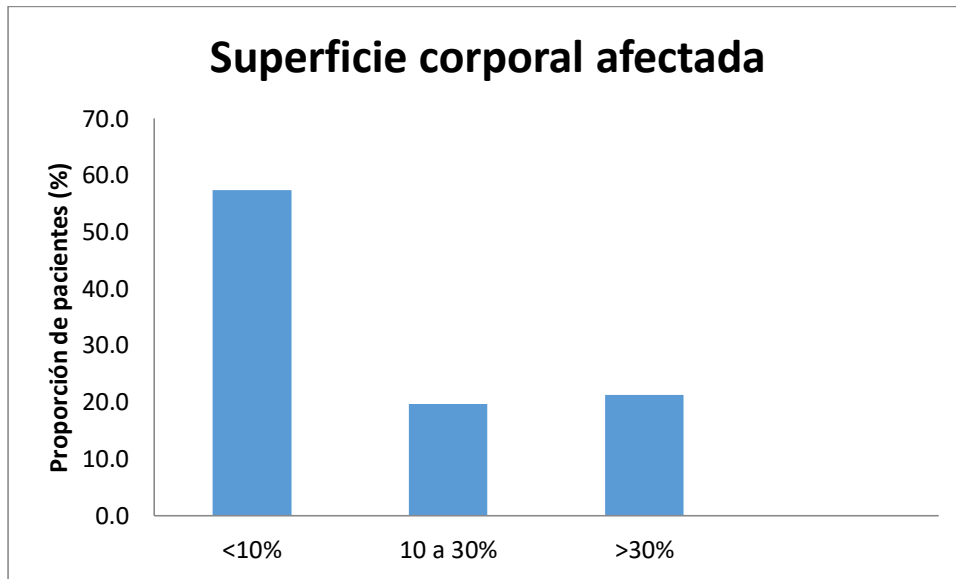
(Gráfica 8)



Gráfica 8. Se muestra los porcentajes de involucro de la topografía al momento de la exploración física. Nota: las primeras 4 columnas corresponden a la topografía de los casos con menos de 3 segmentos corporales.



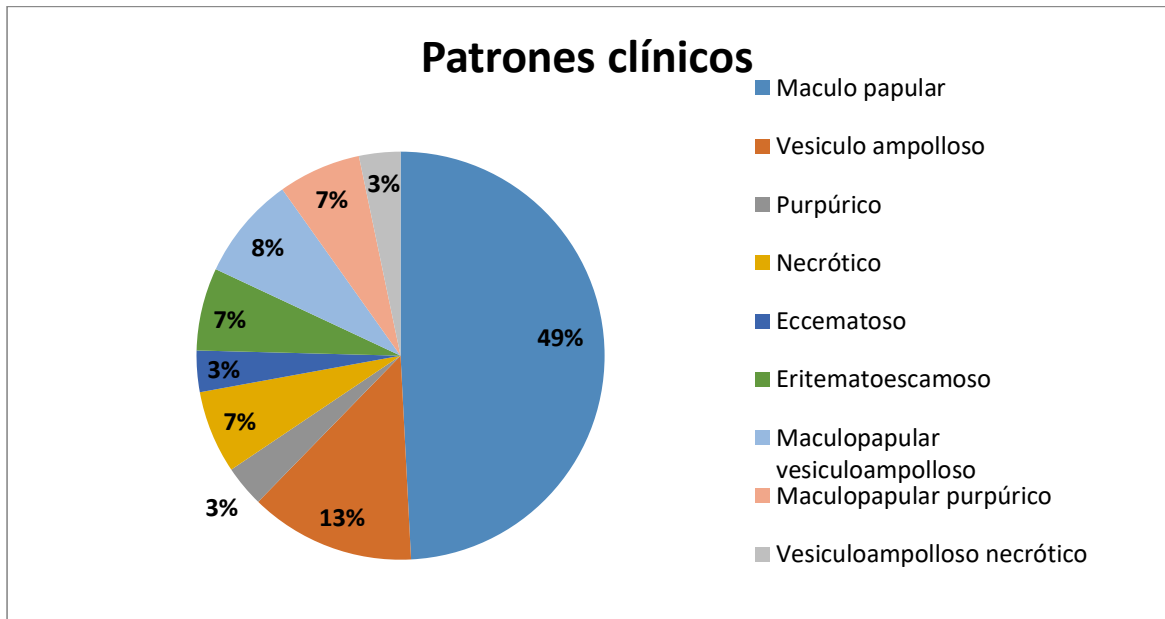
Para determinar la superficie corporal afectada (SCA) se utilizó la regla de los nueve y se agruparon en 3 categorías. En 57.4% de los casos la SCA fue menor al 10 %, en 19.7 % de los casos fue del 11 al 30% de SCA y en 21.3% de los casos se afectó más del 30% SCA (Gráfica 9)



**Gráfica 9.** Relación del número de pacientes y el porcentaje de superficie corporal afectada.

#### **Patrón clínico.**

El patrón clínico que se presentó con mayor frecuencia fue el exantema maculopapular en 49.2% de los casos, en segundo lugar, con 18.1% la combinación de dos o más patrones resultando el maculopapular y vesiculoampoloso el más frecuente, en tercer lugar, el vesiculoampoloso con 13.1% casos, después el eritematoescamoso y necrótico con 6.6%, los patrones clínicos menos reportados fueron el eccema, purpúrico y exantema pustuloso. No se encontraron casos que reportaran paniculitis o urticaria por RCAM. (Gráfica 10 y tabla 2)



Gráfica 10. Se muestran los patrones clínicos encontrados en los pacientes con RCAM.

Tabla 2

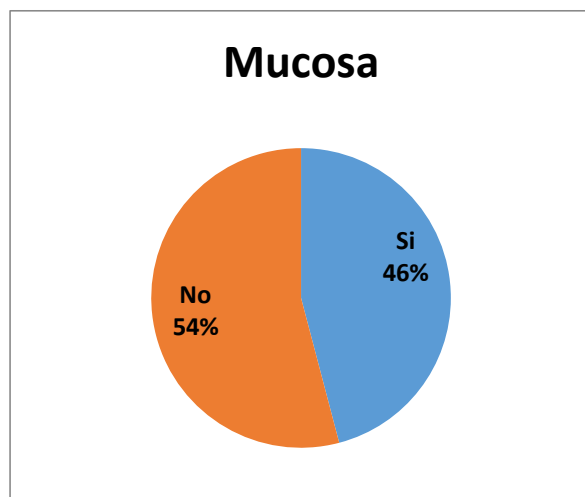
	n= 27 Masculino (%)	n= 34 Femenino (%)	n= 62 Total (%)
<b>Patrón Clínico</b>			
Maculo papular	15 (55.6)	15 (44.1)	30 (49.2)
Vesiculo ampoloso	3 (11.1)	5 (14.7)	8 (13.1)
Purpúrico	1 (3.7)	1 (2.9)	2 (3.3)
Necrótico	2 (7.4)	2 (5.9)	4 (6.6)
Ecematoso	0 (0)	2 (5.9)	2 (3.3)
Eritematoescamoso	3 (11.1)	1 (2.9)	4 (6.6)
Maculopapular-vesiculoampoloso	0 (0)	5 (14.7)	5 (8.2)
Maculopapular-purpúrico	2 (7.4)	2 (5.9)	4 (6.6)
Vesiculoampoloso-necrótico	1 (3.7)	1 (2.9)	2 (3.3)
<b>Afección de mucosas</b>			
Si	9 (33.3)	19 (55.9)	28 (45.9)
No	18 (66.7)	15 (44.1)	33 (54.1)
<b>Topografía de mucosas</b>			
Ojos	0 (0)	9 (26.5)	9 (14.8)
Labios	2 (7.4)	6 (17.6)	8 (13.1)
Cavidad oral	6 (22.2)	4 (11.8)	10 (16.4)
Genitales	1 (3.7)	0 (0)	1 (1.6)

Ninguno	17 (63)	13 (38.2)	30 (49.2)
Labios y cavidad oral	1 (3.7)	2 (5.9)	3 (4.9)
<b>Morfología de la mucosa</b>			
Erosiones	2 (7.4)	6 (17.6)	8 (13.1)
Hiperpigmentación	0 (0)	1 (2.9)	1 (1.6)
Eritema	2 (7.4)	8 (23.5)	10 (16.4)
Erosiones y eritema	5 (18.5)	4 (11.8)	9 (14.8)
Ninguno	18 (66.7)	15 (44.1)	33 (54.1)
<b>Síntomas</b>			
Prurito	9 (33.3)	13 (38.2)	22 (36.1)
Dolor	4 (14.8)	4 (11.8)	8 (13.1)
Ardor	0 (0)	2 (5.9)	2 (3.3)
Edema	3 (11.1)	2 (5.9)	5 (8.2)
Ninguno	6 (22.2)	5 (14.7)	11 (18)
Fiebre	0 (0)	1 (2.9)	1 (1.6)
Dolor y ardor	0 (0)	4 (11.8)	4 (6.6)
Dolor y fiebre	1 (3.7)	2 (5.9)	3 (4.9)
Edema y fiebre	4 (14.8)	1 (2.9)	5 (8.2)

Tabla 2. Características clínicas de las RCAM.

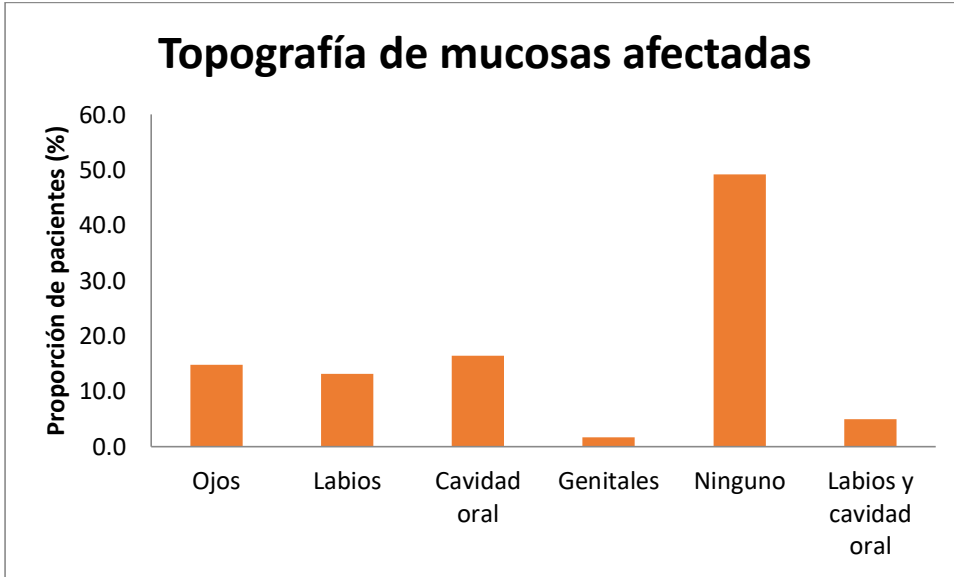
#### Afección a mucosas.

La afección a mucosas se presentó en 45.9% de los pacientes con RCAM (Gráfica 11).

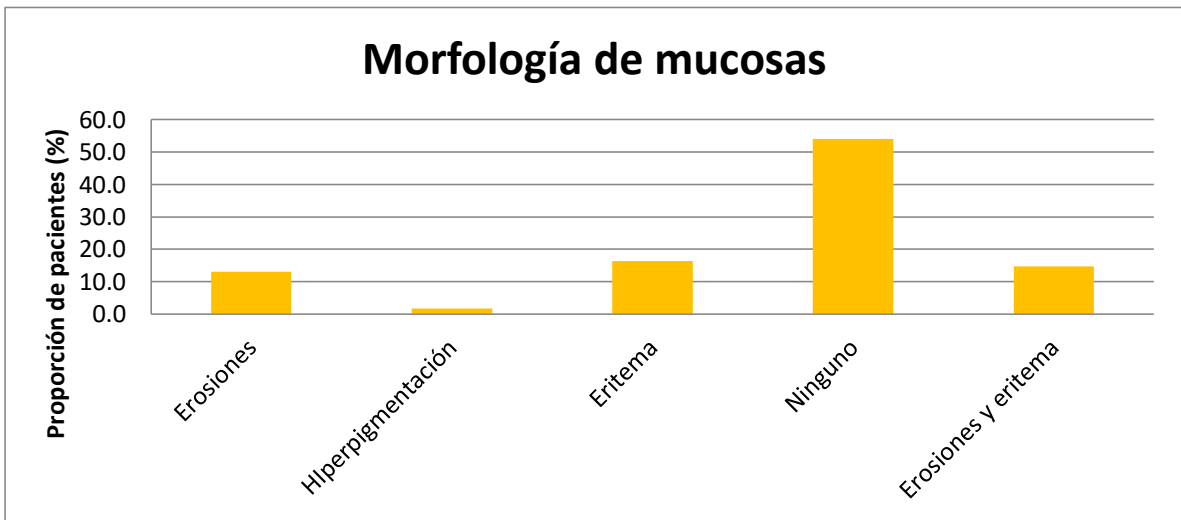


Gráfica 12. Porcentajes de pacientes con afección a mucosas.

La afección se agrupó dependiendo del número de zonas afectadas: una, dos, tres o más zonas con 16 casos, 10 casos y 2 casos respectivamente. En general, la topografía más afectada fue la cavidad oral y ojos caracterizada por eritema y erosiones (Gráfica 13 y 14, tabla 2).



Gráfica 13. Topografía de las lesiones en mucosas en pacientes con RCAM.



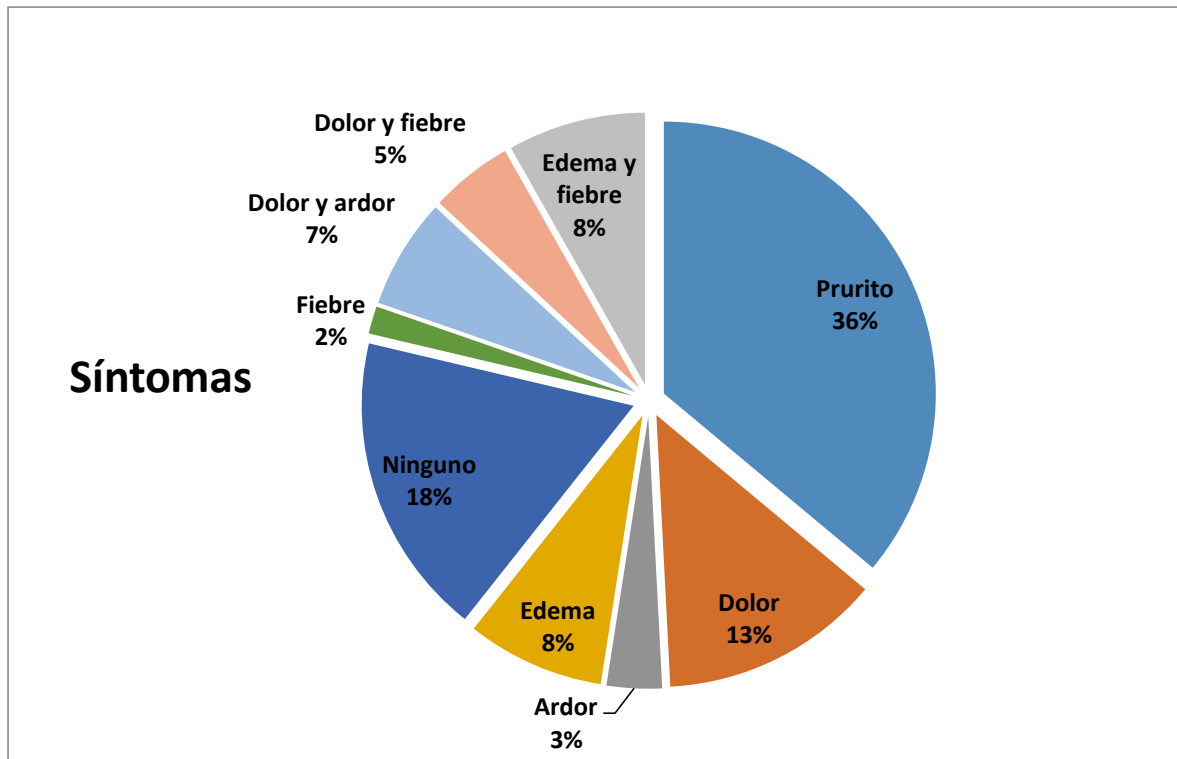
Gráfica 14. Morfología de las lesiones en mucosas en pacientes con RCAM.

Por grupos, en donde hay una zona afectada se presentaron: 6 casos los cuales la afección fue en cavidad oral (16.4%) caracterizadas por erosiones, 6 casos se presentaron en conjuntiva

caracterizados (16.4%) por eritema. Las zonas con mayor afección en el segundo grupo fueron la cavidad oral (16.4%) y labios (13.1%), y en el 3 grupo los genitales (1.6%) y ano (2.4%) fueron las más afectadas caracterizadas por eritema y erosiones.

### Síntomas asociados.

El principal síntoma asociado fue el prurito en 36.1% casos, en segundo lugar, la combinación de dos o más síntomas en 19.7% casos, en tercer lugar, se negaron síntomas acompañantes en 18% y lo menos frecuente fue la asociación con dolor, ardor y fiebre. (Gráfica 15)

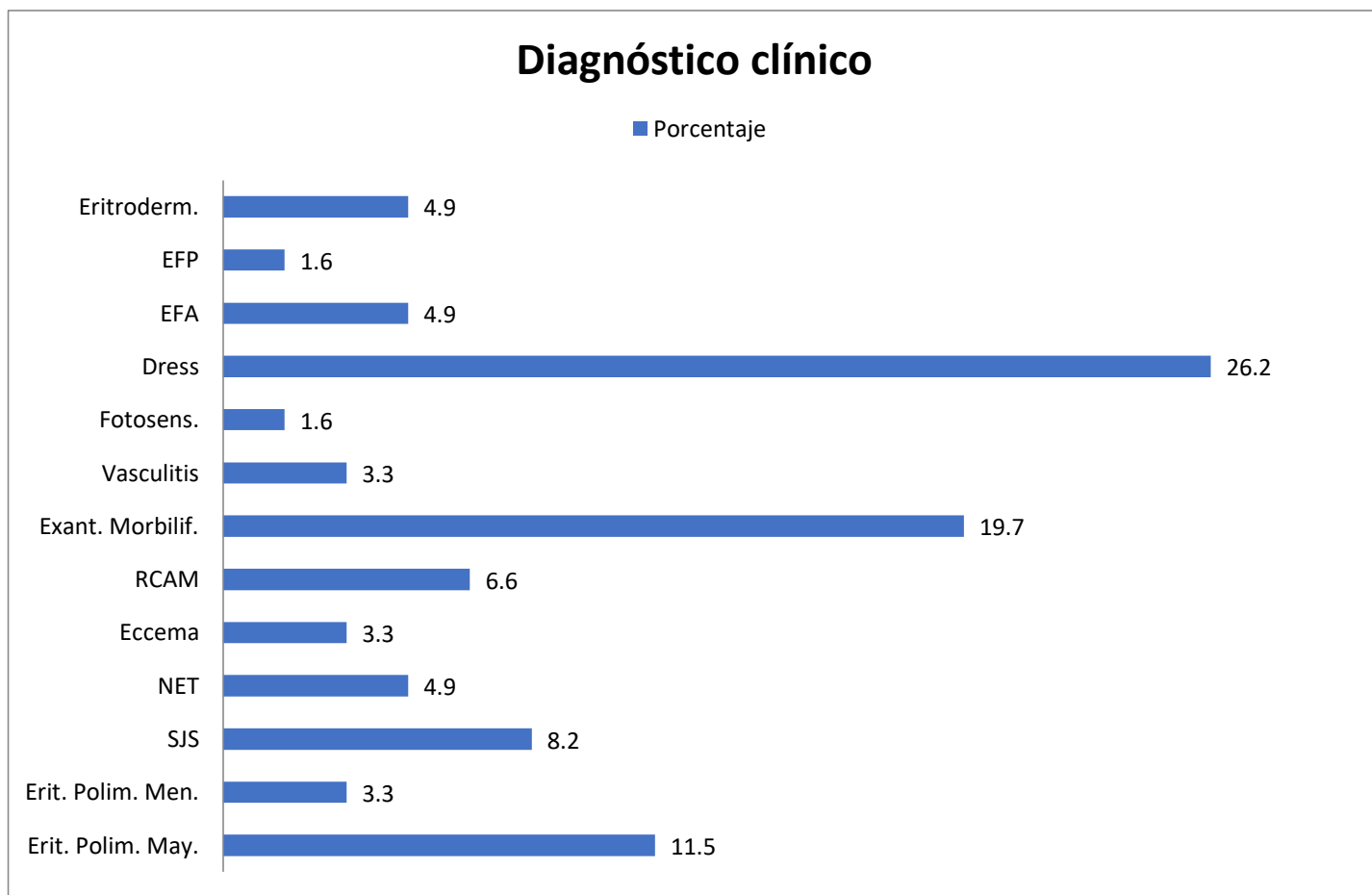


Gráfica 15. Síntomas más frecuentes en los pacientes con RCAM.

### Diagnósticos clínicos.

De los 62 casos presentados se encontraron distintos diagnósticos clínicos. Los 3 principales diagnósticos clínicos fueron: DRESS en 26.2%, exantema morbiliforme en 19.7% y los eritemas polimorfos mayores en 11.5 % casos. El SSJ, NET y el eritema fijo ampolloso se presentaron en

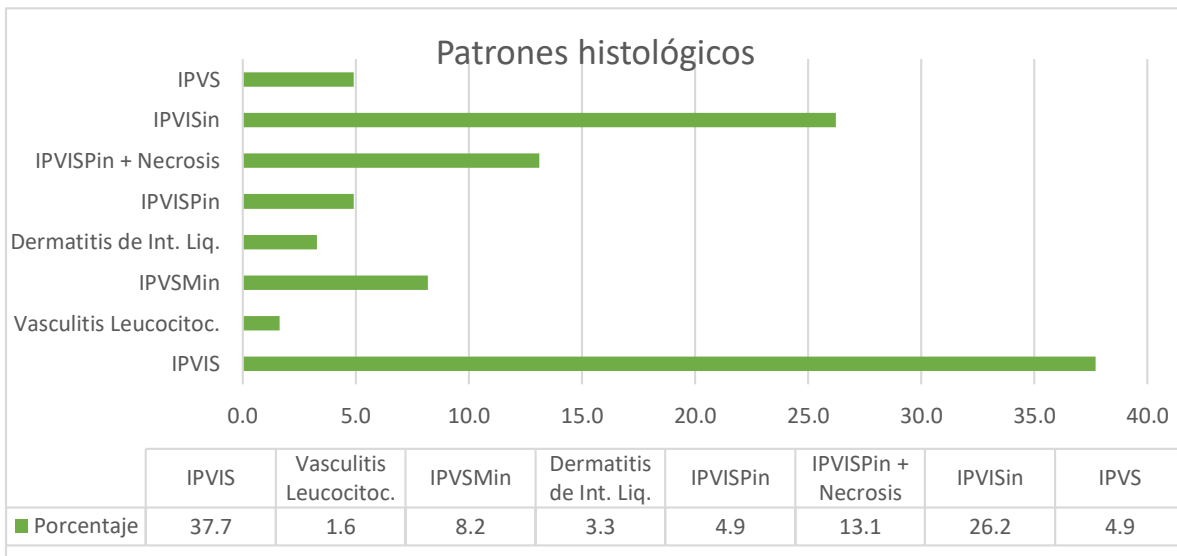
8.2 %, 4.9 % y 4.9% de los casos, respectivamente. Los menos frecuentes fueron el dermatitis fotosensible, pustulosis exantemática aguda, el eritema fijo pigmentado, vasculitis, eccemas y eritema polimorfo menor. En 6.6% de los casos no se clasificó la RCAM y se dejó como diagnóstico de dermatitis reaccional o probable farmacodermia. (Gráfica 16 y tabla 3).



Gráfica 16. Porcentajes de diagnósticos clínicos en pacientes con RCAM. (EFP: Eritema fijo pigmentado, EFA: eritema fijo ampuloso, DRESS: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, fotosens: dermatitis fotosensible, exant.Morbilif: exantema morbiliforme, RCAM: reacciones cutáneas adversas a medicamentos, NET: Necrólisis epidérmica tóxica SSJ: síndrome de Stevens Johnson, erit. polim. menor: eritema polimorfo menor y erit. polim. may: eritema polimorfo mayor)

**Patrones histológicos.**

Los patrones histológicos se clasificaron en 10 grupos basados en clasificaciones previamente descritas, en nuestro estudio encontramos 8 patrones histológicos. El más frecuente el infiltrado perivascular e intersticial superficial sin cambios de interfase con 37.7% de los casos, seguido del infiltrado perivascular e intersticial superficial con cambios de interfase con 26.2% de los casos, en tercer lugar, el infiltrado perivascular intersticial superficial y profundo con cambios de interfase y necrosis en 13.1% de los casos. El menos frecuente fue la vasculitis leucocitoclástica y la dermatitis de interfase liquenoide. (Gráfica 17 y tabla 3)



Gráfica 17. Patrones histológicos y sus frecuencias en porcentajes. *IPVIS: infiltrado perivascular e intersticial superficial sin cambios de interfase; IPVISin: infiltrado perivascular e intersticial superficial con cambios de interfase; IPVS: infiltrado perivascular superficial sin cambios de interfase; IPVSMIn: infiltrado perivascular intersticial superficial y medio con cambios de interfase; IPVISPin: infiltrado perivascular intersticial superficial y profundo con cambios de interfase.*

Tabla 3

	n= 27 Masculino (%)	n= 34 Femenino (%)	n= 62 Total (%)
<b>Diagnóstico</b>			
Eritema Polimorfo Mayor	3 (11.1)	4 (11.8)	7 (11.5)
Eritema Polimorfo Menor	1 (3.7)	1 (2.9)	2 (3.3)
SJS	1 (3.7)	4 (11.8)	5 (8.2)
NET	1 (3.7)	2 (5.9)	3 (4.9)
Eccema	1 (3.7)	1 (2.9)	2 (3.3)
RCAM	4 (14.8)	0 (0)	4 (6.6)
Exantema maculopapular	5 (18.5)	7 (20.6)	12 (19.7)
Vasculitis	0 (0)	2 (5.9)	2 (3.3)
Dermatitis fotosensible	0 (0)	1 (2.9)	1 (1.6)
DRESS	8 (29.6)	8 (23.5)	16 (26.2)
EFA	1 (3.7)	2 (5.9)	3 (4.9)
EFP	0 (0)	1 (2.9)	1 (1.6)
PEGA	2 (7.4)	1 (2.9)	3 (4.9)
<b>Patrón Histológico</b>			
IPVIS	12 (44.4)	11 (32.4)	23 (37.7)
Vasculitis Leucocitoclásica	0 (0)	1 (2.9)	1 (1.6)
IPVSMIn	3 (11.1)	2 (5.9)	5 (8.2)
Dermatitis de Interfase Liquenoide	1 (3.7)	1 (2.9)	2 (3.3)
IPVISPin	3 (11.1)	0 (0)	3 (4.9)
IPVISPin + Necrosis	1 (3.7)	7 (20.6)	8 (13.1)
IPVISin	6 (22.2)	10 (29.4)	16 (26.2)
IPVS	1 (3.7)	2 (5.9)	3 (4.9)

Tabla 3. Diagnóstico clínico y patrones histológicos.



## 15.- DISCUSIÓN.

La piel es una de las localizaciones más frecuentes de las reacciones cutáneas adversas por medicamentos (RCAM). Hasta el 5% de los pacientes tratados con antibióticos y antiepilépticos aromáticos pueden presentarlas, haciendo de estos grupos de medicamentos los más frecuentes involucrados,<sup>1,2</sup> y alrededor del 2 % de todas las RCAM son formas graves que se definen como ingreso hospitalario o prolongación del ingreso hospitalario, causa discapacidad/incapacidad persistente, considerable o es potencialmente mortal.<sup>4</sup> Algunos ejemplos de reacciones graves son la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), en algunos artículos agregan el eritema fijo medicamentoso diseminado y ampolloso.

En México la prevalencia de las RCAM se ha determinado de 7 por cada 1000 pacientes hospitalizados<sup>9</sup>. En nuestro estudio no se pudo determinar la prevalencia por el tipo de diseño y de criterios inclusión, concluyendo con 62 pacientes en el transcurso de 5 años en un hospital de tercer nivel, un número bajo con respecto a otros estudios realizados en otros hospitales de otros países<sup>5,7,8</sup>. Sin embargo, al ser un estudio retrospectivo, la búsqueda de los pacientes fue mediante los registros del servicio de Dermatología, los criterios de inclusión especificaban que deberían tener archivo clínico y biopsia de piel, y la ausencia de expedientes ya que si el paciente fue dado de alta o falleció por cualquier otra causa el archivo clínico los depura.

En estudios previos se han establecido factores de riesgo para RCAM. Son más frecuentes en los extremos de la vida y las mujeres, en nuestro estudio el 36% de los pacientes tenían más de 60 años y el 56% eran mujeres.<sup>3</sup> Antecedentes de alergias a medicamentos y la polifarmacia son otros, en nuestro estudio también se concluyó que el 75% de los pacientes tenía antecedentes de alergias a medicamentos y el 79% de ellos utilizaba entre 2 y 4 fármacos además del sospechoso. Entre otros factores de riesgo, son los factores farmacológicos (dosis, vía de administración, duración) y alteraciones genéticas que codifican para diferentes HLA y que interfieren con diversos sistemas enzimáticos. En nuestro estudio, encontramos que el 80% de los pacientes con RCAM tenían más de una comorbilidad y esto puede aumentar el riesgo de presentarlas.

En la población estudiada encontramos que los 3 primeros lugares de RCAM en orden descendente fueron: DRESS, exantema maculopapular y eritema polimorfo mayor sin especificar

si corresponden SSJ. En la bibliografía se reporta el exantema medicamentoso como la dermatosis más frecuente de todas las RCAM. En nuestro estudio la principal RCAM fue el DRESS por diferentes razones, los criterios de inclusión limitaron la muestra del estudio porque se consideraron aquellos pacientes que tenían una biopsia de piel y archivo clínico disponible.

El patrón clínico que se encontró con más frecuencia fue el exantema maculopapular el cual tiene relación con los diagnósticos clínicos más frecuentes en nuestro estudio: DRESS y exantema maculopapular. Estos dos diagnósticos además de compartir el patrón clínico encontramos que los patrones histológicos son similares, en ambos el infiltrado perivascular e intersticial superficial sin cambios de interfase es el más frecuente, clínicamente se parecen y se distinguen por los síntomas sistémicos que presentan, es por eso que la biopsia de piel no es diagnóstica solo es una herramienta, la historia clínica y la exploración física permitirán establecer el diagnóstico.

En nuestro estudio la combinación de patrones clínicos fue frecuente, ya sea porque no se hizo una adecuada descripción en las notas o como se comentará más adelante que una RCAM puede presentarse con diferentes lesiones elementales pero el dermatólogo debe saber identificarlas y conocer cuál es la que predomina para poder clasificar el patrón clínico de acuerdo a estas, de esa forma se podrá tener un orden y mejorar estudios futuros con respecto a RCAM.

#### **DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms).**

Es una reacción adversa poco frecuente, se ha calculado una incidencia de 1 por cada 10 000 exposiciones a fármacos y principalmente antiepilépticos aromáticos.<sup>28</sup> En este estudio se encontró como la RCAM más frecuente, 26 % de los casos fueron diagnosticados como DRESS. Kardaun et al,<sup>48</sup> encontraron que el 80% de los casos de DRESS son ocasionados por un medicamento y en menos del 20% no se lograba encontrar la causa, los principales medicamentos involucrados eran los anticonvulsivantes (carbameceptina, fenitoina, lamotrigina) alopurinol, minociclina y vancomicina. Así como el estudio previo, nosotros encontramos a los anticonvulsivantes como la principal causa de DRESS en el 62% de los casos, seguido del alopurinol en 37% de los casos y en 12% de los casos no se encontró el medicamento causante. La fase de latencia es de 2 hasta 8 semanas para el desarrollo de síntomas y en algunos casos se puede acortar si ya hubo exposición previa,<sup>47</sup> en nuestro estudio sucedió que en todos los casos el

tiempo de inicio de la RCAM fue mayor a 15 días. Shiohara et al,<sup>49</sup> describe al DRESS como una dermatosis con manifestaciones sistémicas que se caracteriza por una diseminación del exantema maculopapular que puede tener otras lesiones elementales como purpura, pustulas o lesiones en diana. En todos los casos presentados se afectaron los cuatro segmentos corporales y la SCA fue menor al 10 % en 50% de los casos, el patrón clínico más frecuente en 100% de los casos fue maculopapular pero en 3 casos se presentaron combinaciones con patrones purpúricos, pustulosos y vesiculoampoloso. Al igual que en estudios previos<sup>47,49</sup> La afección a mucosas se presentó en la mitad de los casos con afección principal a cavidad oral caracterizada por eritema. En los síntomas asociados, el edema facial se presenta en 70% de los pacientes acompañado de fiebre.<sup>48</sup> En el 50% de los nuestros casos se presentó prurito y el edema de cara, principalmente de orejas fue documentado en la nota médica en 2 casos, no así con la fiebre que ningún paciente presentó al momento de la valoración. (Anexo 1. Figura 1.)

Los patrones histológicos asociados con DRESS incluyen dermatitis de interfase con vacuolización de la membrana basal en 75% de los casos, espongiosis en 40% de los casos e infiltrado perivascular linfocítico.<sup>51</sup> En las biopsias revisadas se encontró que fueron 3 patrones histológicos: en 62% de los casos con infiltrado perivascular e intersticial superficial, sin cambios de interfase, 25% de las biopsias con infiltrado perivascular e intersticial superficial, con cambios de interfase y 12% de las biopsias con infiltrado perivascular e intersticial superficial con cambios de interfase y necrosis.

### **Exantema maculopapular.**

El exantema maculopapular es la reacción adversa a fármacos más frecuente en la piel. En nuestro estudio el exantema fue la segunda dermatosis más frecuente. El grupo de los exantemas maculopapulares es amplio y puede tener diferentes patrones clínicos como son: morbiliforme, rubeoliforme, escarlatiniforme, urticarial, reticular, purpúrico y polimorfo, cada uno con diferentes formas y colores de las manchas y pápulas.<sup>52</sup> Por esto, se propone que el término maculopapular no es el adecuado, ya que se pueden presentar distintas lesiones elementales. Denominarlo como maculopapular hace mención a que presentan lesiones maculares y papulares, con lo que se puede complicar el agrupamiento de las RCAM ya que pueden ser patrones con manchas, pero

sin pápulas y viceversa. En este estudio no se describieron las características específicas de los exantemas ya que no se encontraban en las notas revisadas.

En el 75% de los pacientes tenían preescritos de 2 a 4 medicamentos al mismo tiempo que el fármaco sospechoso. Los fármacos con más riesgo son las aminopenicilinas, el alopurinol, cefalosporinas y antiepilépticos aromáticos <sup>28</sup> En nuestro estudio fueron variados, encontramos a los antifúngicos, rituximab, antibióticos aminopenicilinas y a la amiodarona como las causa. Sin embargo, en la mitad de los casos no se encontró un medicamento causante del exantema, pero no se asoció con otra causa. Los exantemas tienen causas de diversas: infecciosas, por medicamentos, reumatológicas e inmunológicas, y en muchos casos son difíciles de diferenciar ya que hasta la fecha no existen estudios de elección para determinar la causa, en estos casos la historia clínica y las características clínicas del exantema pueden ayudar a diferenciarlos.

El tiempo transcurrido entre el inicio del medicamento y la dermatosis en 58% de los casos fue de 2 a 7 días y en 25% fueron menores de 24 horas, similar a lo reportado en otra bibliografía <sup>28,52</sup>. A la exploración física el exantema maculopapular fue diseminado a los 4 segmentos corporales en el 41% de los casos, en el 100% de los casos la SCA fue menor al 10% y el patrón clínico fue maculopapular, acompañado de prurito en 66% de los casos. (Anexo 1. Figura 2.)

Diferente con lo publicado en otros estudios,<sup>15</sup> el patrón histológico más encontrado fue el de infiltrado perivascular e intersticial superficial sin cambios de interfase en 66% de los casos.

### **Eritema polimorfo.**

En el estudio se encontraron 9 casos (11.5%) de eritema polimorfo de los cuales dos fueron sin afección sistémica ni afección a mucosas por lo que se catalogaron como menores. La principal causa de eritemas polimorfos menores son las infecciones por herpes simple y en nuestro estudio la baja frecuencia fue porque los criterios de inclusión no abarcaban dermatosis secundarias a infecciones.

Los eritemas polimorfos pueden ser secundario a medicamentos y los que tienen mayor riesgo de producirlo son AINES, alopurinol, fenobarbital, fenitoína y antibióticos, <sup>33,37</sup> en nuestro estudio encontramos a los: antibióticos, anticonvulsivos e inmunosupresores como los principales. En cuanto a la clínica lo que encontramos más frecuente fue la afección a los 4 segmentos corporales,

siempre involucrando las extremidades superiores, con afección menor al 10 % de superficie corporal y los patrones clínicos fueron los eritematosos y vesiculoampoloso. La afección a mucosas fue reportada en 6 casos y de estos todos se clasificaron como mayores sin ser síndrome de Stevens Johnson y la principal zona afectada fue la cavidad oral caracterizada por eritema y erosiones. Al compararlo con otros estudios, los resultados son similares <sup>37-39</sup>.

En cuanto a los patrones histológicos no se pudo establecer una asociación con el patrón clínico ya que cada laminilla presentó un patrón histológico diferente.

### **Síndrome de Stevens Johnson (SSJ).**

La principal causa del SSJ son los medicamentos entre ellos el alopurinol, sulfas, y los anticonvulsivos no aromáticos.<sup>33</sup> En nuestro estudio los principales medicamentos fueron los anticonvulsivos no aromáticos con 60% de los casos y el 80% de los pacientes refirió utilizar de 2 a 4 fármacos además del medicamento sospechoso. El tiempo de evolución es de 2 a 4 semanas,<sup>34,35</sup> en nuestro estudio fue similar con 8 a 14 días en el 60% de los casos.

En el 100% de los casos la dermatosis fue diseminada con afección del 10% en solo 2 casos, los 3 restantes cursaron con una afección mayor del 30%. En la revisión de expedientes no se especificó si el porcentaje de superficie de afección correspondía a ampollas, erosiones o eritema, lo que podría ser la explicación de porqué estos pacientes presentaron SCA mayores del 10% pero es importante decir que el SSJ puede cursar con un porcentaje de SCA mayor al 10% siempre y cuando el patrón clínico sea el correcto. El patrón clínico en el 100% de los casos se describió como vesiculoampoloso con una base eritematosa y violácea como se muestra en la imagen, en ningún caso se describió el patrón necrótico o purpúrico. La afección a mucosas fue en el 100% de los casos con mayor afección a labios, ojos y genitales, en ningún caso se afectó la cavidad oral y se caracterizó por eritema y erosiones. (Anexo 1. Figura 3.)

Los patrones de histopatología se clasificaron en 60% de los pacientes como infiltrado perivascular intersticial superficial y profundo con queratinocitos necróticos que corresponden a queratinocitos necróticos característicos de las RCAM ampollosas como ha sido descrito en otras publicaciones.<sup>14,15</sup>

### **Necrólisis epidérmica tóxica.**

En los 3 pacientes registrados el principal medicamento corresponde a anticonvulsivos, y en los 3 había historia de consumo de 2 a 4 medicamentos en los últimos 3 meses. El tiempo de evolución fue heterogéneo desde los 2 días hasta 43 días. En los 3 pacientes los 4 segmentos se vieron afectados y la SCA siempre fue mayor al 10%, clínicamente se caracterizaron por presentar necrosis la cual se ve por tener desprendimiento cutáneo de color grisáceo, como ceniza. La afección a mucosas siempre se presentó y la cavidad oral junto con los genitales fueron las más afectadas caracterizadas por eritema y erosiones, en 1 solo paciente se presentó afección a labios además de los sitios ya dichos. (Anexo 1. Figura 4.)

En los 3 pacientes el patrón histológico fue de infiltrado perivascular intersticial superficial y profundo con queratinocitos necróticos. Tanto en SSJ y NET la apoptosis de queratinocitos es típicamente más extensa que en EPM. Sin embargo, en la NET, el infiltrado suele ser más escaso y la necrosis epidérmica más extensa <sup>15,14,17</sup>

Las diferencias más importantes que fueron observadas y que podrán establecer la diferencia de NET son, la SCA mayor al 10%, el desprendimiento cutáneo cenizo y la afección a cavidad bucal, genitales caracterizado por erosiones y eritema, respetando labios en la mayoría de los casos.

### **Eritema fijo medicamentoso.**

Es una reacción adversa frecuente, se reporta en el 22% de los pacientes lo que la posiciona como la segunda en frecuencia. <sup>40</sup> Los medicamentos más frecuentes involucrados son los antibióticos (trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclinas, penicilinas, quinolonas) y los antiinflamatorios no esteroideos (AINE).<sup>40,41</sup> El patrón clínico característico de los eritemas fijos por medicamentos permite su diagnóstico sin necesidad de biopsia, es por esto que se incluyeron pocos casos en nuestro estudio y los casos que ameritaron biopsia fue por la gran extensión que abarcaba y se descartaron otras enfermedades. Al igual que los estudios previos, el principal fármaco causante de los EFM fueron las sulfas, con 75% de los casos y el tiempo de presentación también fue similar con menos de 14 días. Clínicamente se caracteriza por un inicio súbito de placas numulares, edematosas, eritematosas en la piel y / o membranas mucosas, que al re exponerse a la causa reaparece en la misma topografía y morfología. <sup>41-43</sup> La superficie corporal afectada fue menor al

30% en la mayoría de los casos y el patrón clínico fue variado, sin embargo, en todos los pacientes se presentaron manchas eritematopigmentadas bien delimitadas y circulares, excepto en los casos que tenían ampollas y erosiones. (Anexo 1. Imagen 5)

Nuestro estudio presentó características histológicas similares a lo reportado, los principales patrones histológicos fueron el infiltrado perivascular intersticial y superficial con cambios de interfase y el infiltrado perivascular superficial sin cambios de interfase.<sup>28,43</sup>

## 16.- CONCLUSIONES.

No se conoce la prevalencia de las RCAM en nuestro hospital, diferenciando las RCAM severas o de pacientes hospitalizados y de la población de la consulta.

Las reacciones cutáneas adversas a medicamentos más frecuentes en nuestro hospital fueron DRESS, exantemas maculopapulares y eritema polimorfo mayor.

La principal comorbilidad que padecían los pacientes eran las metabólicas y neurológicas. Sin embargo, se desconoce cuál es la especialidad que más envía interconsultas por RCAM. De conocer este dato se podrá tener mayor información sobre los factores de riesgo.

En nuestra población los medicamentos con mayor riesgo de producir una RCAM son: anticonvulsivos aromáticos, antibióticos aminopenicilinas o sulfas y antihiperuricémicos

Los factores de riesgo genéticos no son conocidos en población mexicana. Los HLA que predisponen a farmacodermias deberían ser determinados antes de utilizar un medicamento de riesgo para RCAM.

### **Recomendaciones:**

Las RCAM deben ser evaluadas mediante un formato especial, que permita identificar las características clínicas importantes y específicas.

Las RCAM son dermatosis diseminadas a los 4 segmentos corporales afectando con mayor frecuencia tronco y extremidades superiores.

El patrón clínico más asociado con las RCAM es el maculopapular y vesiculoampolloso, se necesitan más estudios para determinar las características específicas de los patrones para facilitar el diagnóstico de las RCAM.

En cualquier RCAM la afección a mucosas puede presentarse y las manifestaciones clínicas son diversas, se recomienda siempre buscar afección a las mucosas sin importar la farmacodermia.

La sintomatología asociada a la RCAM se debe reportar. El exantema maculopapular puede ser la primera manifestación de un DRESS por lo que la historia clínica permitirá la identificación.

La biopsia de piel no hace el diagnóstico de RCAM pero aporta información valiosa para hacer el diagnóstico diferencial



Los patrones histológicos son variados y la forma de reportarlos no se estandarizó. Enviar al patólogo un formato especial donde se pueda clasificar la RCAM de acuerdo a los patrones histológicos permitirá que en un futuro se puedan realizar estudios de correlación clínico-patológica.

## 17.- REFERENCIAS.

- 1) World Health Organization (1972) International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting. World Health Organ Tech Rep Ser 498, pp 1–25.
- 2) Zambonardi A, Label M. Cutaneous Adverse Drug Reactions: How to Identify the Trigger. *Actas Dermosifiliogr.* 2018 Oct;109(8):699-707. English, Spanish.
- 3) Bouvy JC, De Bruin ML, Koopmanschap MA. Epidemiology of adverse drug reactions in Europe: a review of recent observational studies. *Drug Saf.* 2015 May;38(5):437-53.
- 4) Suástegui-Rodríguez I, Campos-Jiménez KI, Domínguez-Cherit Judith, Méndez-Flores Silvia. Reacciones cutáneas adversas a medicamentos [Adverse cutaneous reactions to drugs]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2018 Jan-Feb;56(1):64-70.
- 5) Fiszenson-Albala F, Auzeur V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, et al A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol.* 2003 Nov;149(5):1018-22.
- 6) Hunziker T, Künzi UP, Braunschweig S, Zehnder D, Hoigné R. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy.* 1997 Apr;52(4):388-93.
- 7) Park CS, Kim TB, Kim SL, Kim JY, Yang KA, Bae YJ, Cho YS, Moon HB, et al. The use of an electronic medical record system for mandatory reporting of drug hypersensitivity reactions has been shown to improve the management of patients in the university hospital in Korea. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2008 Sep;17(9):919-25.
- 8) Thong BY, Leong KP, Tang CY, Chng HH. Drug allergy in a general hospital: Results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003 Mar;90(3):342-7.
- 9) Hernández-Salazar A, Rosales SP, Rangel-Frausto S, Criollo E, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R.. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. *Arch Med Res.* 2006 Oct;37(7):899-902.
- 10) Hoetzenecker W, Nägeli M, Mehra ET, Jensen AN, Saulite I, Schmid-Grendelmeier P, et al. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding. *Semin Immunopathol.* 2016 Jan;38(1):75-86.

- 11) Nayak S, Acharjya B. Adverse cutaneous drug reaction. *Indian J Dermatol.* 2008;53(1):2-8.
- 12) Pirmohamed M, Naisbitt DJ, Gordon F, Park BK. The danger hypothesis--potential role in idiosyncratic drug reactions. *Toxicology.* 2002 Dec 27;181-182:55-63.
- 13) Mockenhaupt M. Epidemiology of cutaneous adverse drug reactions. *Chem Immunol Allergy.* 2012;97:1-17.
- 14) Shear NH, Dodiuk-Gad RP, editores. *Advances in diagnosis and management of cutaneous adverse drug reactions: Current and future trends.* Springer Singapore; 2019.
- 15) Justiniano H, Berlingeri-Ramos AC, Sánchez JL. Pattern analysis of drug-induced skin diseases. *Am J Dermatopathol.* 2008 Aug;30(4):352-69.
- 16) Brönnimann M, Yawalkar N. Histopathology of drug-induced exanthems: is there a role in diagnosis of drug allergy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005 Aug;5(4):317-21.
- 17) Ramdial PK, Naidoo DK. Drug-induced cutaneous pathology. *J Clin Pathol.* 2009 Jun;62(6):493-504.
- 18) Chung WH, Hung SI, Chen YT. Human leukocyte antigens and drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2007 Aug;7(4):317-23.
- 19) Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu CC, Lin M, Huang HP, et al. HLA-B\*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005 Mar 15;102(11):4134-9.
- 20) Chung WH, Wang CW, Dao RL. Severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol.* 2016 Jul;43(7):758-66.
- 21) Nassif A, Bensussan A, Dorothée G, Mami-Chouaib F, Bachot N, Bagot M, et al. Drug specific cytotoxic T-cells in the skin lesions of a patient with toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2002 Apr;118(4):728-33.
- 22) Voskoboinik I, Whisstock JC, Trapani JA. Perforin and granzymes: function, dysfunction and human pathology. *Nat Rev Immunol.* 2015 Jun;15(6):388-400.
- 23) Deng A, Chen S, Li Q, Lyu SC, Clayberger C, Krensky AM. Granulysin, a cytolytic molecule, is also a chemoattractant and proinflammatory activator. *J Immunol.* 2005 May 1;174(9):5243-8.

- 24) Su SC, Mockenhaupt M, Wolkenstein P, Dunant A, Le Gouvello S, Chen CB, et al. Interleukin-15 Is Associated with Severity and Mortality in Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2017 May;137(5):1065-1073.
- 25) Viard-Leveugle I, Gaide O, Jankovic D, Feldmeyer L, Kerl K, Pickard C, et al. TNF- $\alpha$  and IFN- $\gamma$  are potential inducers of Fas-mediated keratinocyte apoptosis through activation of inducible nitric oxide synthase in toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2013 Feb;133(2):489-98.
- 26) Beeler A, Engler O, Gerber BO, Pichler WJ. Long-lasting reactivity and high frequency of drug-specific T cells after severe systemic drug hypersensitivity reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2006 Feb;117(2):455-62.
- 27) Yoshikawa T, Fujita A, Yagami A, Suzuki K, Matsunaga K, Ihira M, et al. Human herpesvirus 6 reactivation and inflammatory cytokine production in patients with drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Clin Virol.* 2006 Dec;37 Suppl 1:S92-6.
- 28) Bolognia JL, Schaffer JV, Cerroni L, editores. *Dermatologia*. 4a ed. Elsevier; 2018.
- 29) Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol.* 1993 Jan;129(1):92-6.
- 30) Yager JA. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a comparative review. *Vet Dermatol.* 2014 Oct;25(5):406-e64.
- 31) Mockenhaupt M. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: clinical patterns, diagnostic considerations, etiology, and therapeutic management. *Semin Cutan Med Surg.* 2014 Mar;33(1):10-6.
- 32) Chan HL, Stern RS, Arndt KA, Langlois J, Jick SS, Jick H, et al. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. A population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients. *Arch Dermatol.* 1990 Jan;126(1):43-7.
- 33) Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with

emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol.* 2008 Jan;128(1):35-44.

34) Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M, Fagot JP, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, et al. EuroSCAR Study Group. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol.* 2008 Jan;58(1):25-32.

35) Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau JC, et al. SCAR Study Group. Severe Cutaneous Adverse Reactions. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol.* 2002 Aug;138(8):1019-24.

36) Dodiuk-Gad RP, Chung WH, Valeyrie-Allanore L, Shear NH. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: An Update. *Am J Clin Dermatol.* 2015 Dec;16(6):475-93..

37) Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Erythema Multiforme. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018 Feb;54(1):177-184.

38) Wetter DA, Davis MDP. Recurrent erythema multiforme: clinical characteristics, etiologic associations, and treatment in a series of 48 patients at Mayo Clinic, 2000 to 2007. *J Am Acad Dermatol.* 2010 Jan;62(1):45-53.

39) Sokumbi O, Wetter DA. Clinical features, diagnosis, and treatment of erythema multiforme: a review for the practicing dermatologist. *Int J Dermatol.* 2012 Aug;51(8):889-902.

40) Brahim N, Routier E, Raison-Peyron N, Tronquoy AF, Pouget-Jasson C, Amarger S, et al. A three-year-analysis of fixed drug eruptions in hospital settings in France. *Eur J Dermatol.* 2010 Jul-Aug;20(4):461-4.

41) Sehgal VN, Srivastava G. Fixed drug eruption (FDE): changing scenario of incriminating drugs. *Int J Dermatol.* 2006 Aug;45(8):897-908.

42) Mahboob A, Haroon TS. Drugs causing fixed eruptions: a study of 450 cases. *Int J Dermatol.* 1998;37(11):833-8.

43) Patel S, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Fixed Drug Eruptions: An Update, Emphasizing the Potentially Lethal Generalized Bullous Fixed Drug Eruption. *Am J Clin Dermatol.* 2020 Jun;21(3):393-399.

- 44) Shiohara T, Ushigome Y, Kano Y, Takahashi R. Crucial Role of Viral Reactivation in the Development of Severe Drug Eruptions: a Comprehensive Review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2015 Oct;49(2):192-202.
- 45) Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg*. 1996 Dec;15(4):250-7.
- 46) Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms(DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013;169:1071–80.
- 47) Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2013 May;68(5):693.e1-14; quiz 706-8.
- 48) Cacoub P, Murette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, Roujeau JC, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med*. 2011 Jul;124(7):588-97.
- 49) Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int*. 2019 Jul;68(3):301-308.
- 50) Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol*. 2007; 156:609–10.
- 51) Ortonne N, Valeyrie-Allanore L, Bastuji-Garin S, Wechsler J, de Feraudy S, Duong TA, et al. Histopathology of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a morphological and phenotypical study. *Br J Dermatol*. 2015 Jul;173(1):50-8.
- 52) Crisafulli G, Franceschini F, Caimmi S, Bottau P, Liotti L, Saretta F, et al. Mild cutaneous reactions to drugs. *Acta Biomed*. 2019 Jan 28;90(3-S):36-43.
- 53) Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, Halevy S, Bavinck JN, Naldi L, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol*. 2007 Nov;157(5):989-96.

- 54) Szatkowski J, Schwartz RA. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): A review and update. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Nov;73(5):843-8.
- 55) Hotz C, Valeyrie-Allanore L, Haddad C, Bouvresse S, Ortonne N, Duong TA, et al. Systemic involvement of acute generalized exanthematous pustulosis: a retrospective study on 58 patients. *Br J Dermatol*. 2013 Dec;169(6):1223-32.
- 56) Sabroe RA. Acute urticaria. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2014 Feb;34(1):11-21.
- 57) Gerson D, Sriganeshan V, Alexis JB. Cutaneous drug eruptions: a 5-year experience. *J Am Acad Dermatol*. 2008 Dec;59(6):995-9.
- 58) Chávez-Lemus FA, Reynoso-von Drateln C, Rodríguez-Martínez N. Prevalence of Pharmacodermia in Hospitalized Patients in the Dermatology Service, UMAE of West National Medical Center, Mexico. Period 2004-2012. *Dermatol Rev Mex*. 2014;58(4):339-345.

## 18.- ANEXOS.

### Anexo 1.

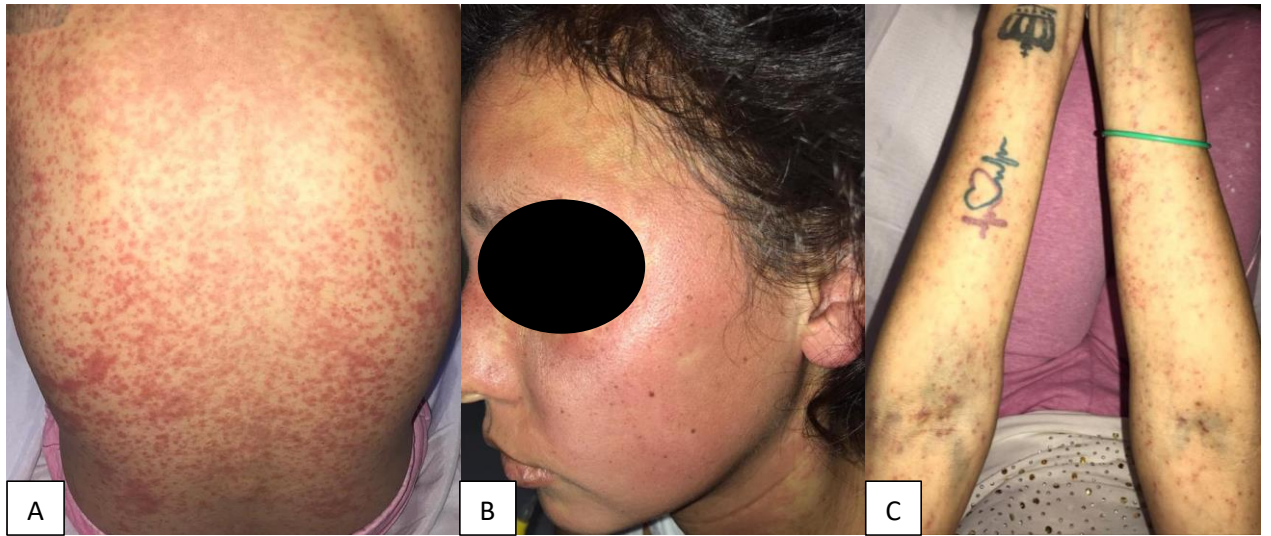
### Figura 1.



**Figura 1.** Diferentes morfologías de pacientes con DRESS. 1 a. Dermatitis diseminada a cabeza, tronco y extremidades proximales caracterizada por manchas y pápulas eritematosas. 1 b. Palmas con manchas eritematosas. 1 c. Edema de oreja en un paciente con DRESS. 1 d. Dermatitis en cara posterior de piernas caracterizada por manchas eritematosas anulares.

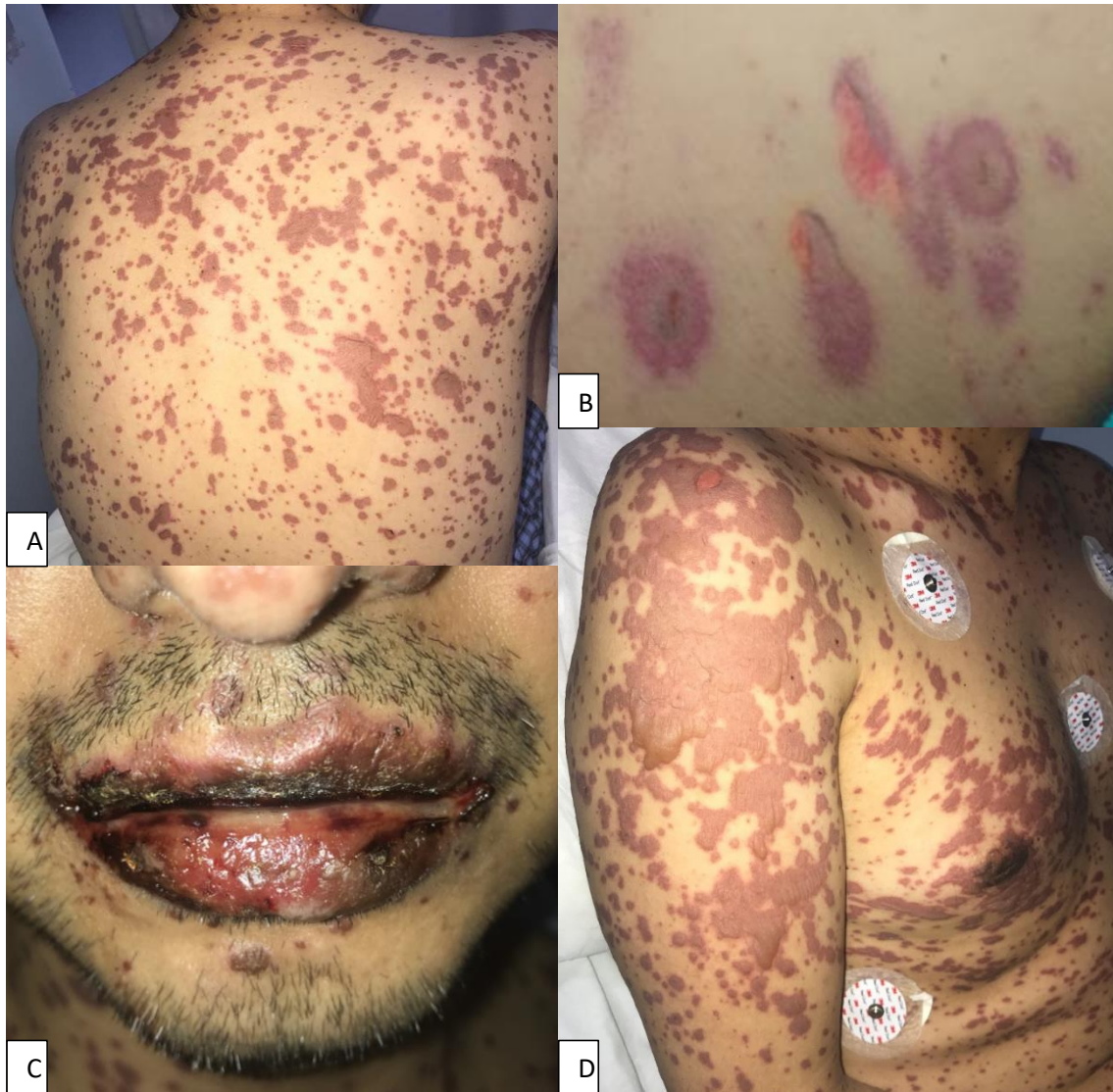


**Figura 2.**



**Figura 2.** Dermatitis diseminada a cabeza, tronco y extremidades, caracterizada por manchas y pápulas eritematosas pálidas confluentes compatible con exantema maculopapular por medicamentos.

**Figura 3.**



**Figura 3.** Imágenes clínicas de pacientes con Síndrome de Stevens Johnson. 3 a. Afección a espalda caracterizada por manchas eritematosas y ampollas flácidas de contenido seroso. 3b. Dianas atípicas que se caracterizan por ampolla central con eritema en la periferia, además de erosiones. 3c. SJS afecta principalmente labios caracterizada por costras sanguíneas, erosiones y eritema. 3d. Afección a cara lateral de extremidades superiores y tronco, caracterizada por manchas eritematosas y ampollas flácidas.



**Figura 4.**



**Figura 4. A B C.** Paciente con necrólisis epidérmica tóxica, dermatosis diseminada a los 4 segmentos corporales, se muestra tronco y extremidades inferiores caracterizada por eritema difuso, desprendimiento y necrosis cutánea la cual clínicamente se diferencia por la coloración gris.

Figura 5.



**Figura 5.** Paciente con eritema fijo pigmentado ampollosa y diseminado (EFPAD). 5 a. Afección a boca y nariz caracterizada por costras sanguíneas, en casos severos debe hacerse diagnóstico diferencial de SSJ. 5 b. Ampolla flácida sobre base eritematosa ovalada característica del EFPAD. 5c. Espalda baja con extensas erosiones circulares y confluentes.

**Anexo 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO.**



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN

Y POLITICAS DE SALUD

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación (adultos)

Nombre del estudio:	"Caracterización clínica y patológica de las reacciones cutáneas adversas a medicamentos en un periodo de 5 años presentadas en el servicio de dermatología".
Patrocinador externo (si aplica):	-----
Lugar y fecha:	Ciudad de México, a _____
Número de registro institucional:	_____
Justificación y objetivo del estudio:	Lo invitamos a participar en este protocolo de estudio, ya que la RCAM (Reacciones cutáneas adversas a medicamentos) son una reacción alérgica frecuente, clínicamente se presenta con morfologías variadas, por lo que la caracterización y la correlación clínico-patológica desempeña un papel importante en el establecimiento de un diagnóstico temprano y otorgar un tratamiento dirigido y oportuno para mejorar su pronóstico.
Procedimientos:	Revisión de laminillas de la biopsia de piel previamente tomada.
Posibles riesgos y molestias:	Para este estudio NO hay riesgo. En el consentimiento previo a la toma de biopsia se especificó: Dolor al punccionar para aplicar anestésica, sangrado mínimo, cicatriz, infección.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Determinar si existen hallazgos histopatológicos características que permitan realizar diagnóstico diferencial con otras dermatosis, otorgar un tratamiento dirigido y oportuno y mejorar el pronóstico y la calidad de vida.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	La descripción de los patrones clínicos e histopatológicos permitirán el diagnóstico oportuno de las reacciones cutáneas adversas a medicamentos y así brindar un tratamiento oportuno.
Participación o retiro:	Una vez informado del protocolo de estudio, los pacientes tendrán la libertad de participar o no hacerlo; si participan podrán retirarse en el momento que lo decidan.
Privacidad y confidencialidad:	Se mantendrá la confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21 Fracción VIII de la Ley General de Salud). Para lograr lo anterior se utilizarán número de folio y se evitará utilizar identificadores.

**Declaración de consentimiento:**

Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:

No acepto participar en el estudio.

Sí acepto participar y permito que se realice la revisión de laminilla de la biopsia de piel previamente tomada.

**En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:**

Investigadora o Investigador Responsable:	Dr. Erick David Cruz Flores (Residente de Dermatología) Servicio de Dermatología, HE CMN Siglo XXI, IMSS Teléfono: 56276900 ext. 21539. E-mail: erickdavid553@gmail.com, Dra. Alicia Lemini López. (Médico adscrito) Servicio de Dermatología, HE CMN Siglo XXI, IMSS, teléfono: 56276900 ext. 21539 . E-mail: aleminil@yahoo.com.mx
Colaboradores:	Dr. Guillermo Castellanos, médico adscrito al servicio de Anatomía patológica del HECMN SXXI, E-mail: patologik@yahoo.com.mx Teléfono: 56276900 ext 21355

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: [comité\\_eticainv@imss.gob.mx](mailto:comité_eticainv@imss.gob.mx)

---

Nombre y firma del participante

Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento

Testigo 1

Testigo 2

Nombre, dirección, relación y firma

Nombre, dirección, relación y firma

Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio.

### **ANEXO 3. HOJA DE CAPTURA 1**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI**  
**DEPARTAMENTO DE DERMATOLOGÍA Y MICOLOGÍA MÉDICA**  
**REACCIONES CUTÁNEAS ADVERSAS A MEDICAMENTOS.**

**DATOS GENERALES.**

Fecha de captura \_\_\_\_\_ No. Progresivo \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_

NSS \_\_\_\_\_ SEXO H M Edad \_\_\_\_\_

Alergias:  SI  NO ¿Cuáles? \_\_\_\_\_

Dermatosis previas:  NO  SI \_\_\_\_\_

**ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS**

Antecedentes de:

- Ninguno.

Comorbilidad	Fecha del diagnóstico	Tratamiento actual	Inicio del tratamiento actual
Diabetes			
Hipertensión arterial			
Trasplante renal			
Trasplante hematopoyético			
VIH-SIDA			
Enfermedad renal crónica			
Otros.			



Fármacos utilizados en los últimos 3 meses y tiempo de evolución: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

**PADECIMIENTO:**

Fecha de inicio: \_\_\_\_\_

Topografía inicial: \_\_\_\_\_

Morfología inicial: \_\_\_\_\_

Tratamiento previo: \_\_\_\_\_

**EXPLORACIÓN FÍSICA:**

**Piel:**

Topografía:  Cabeza y cuello  Tronco  Ext. Superiores  Ext. inferiores

*Favor de especificar en el esquema.*

SCA %:  1-5%  6-10%  11-15%  16-20%  21-25%  26-30%  >30%

Morfología: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Patrón clínico:**

Maculopapular  Vesículoampolloso  Urticariforme  Purpúrico  
 Necrótico  Eccematoso  Pustuloso  Fotosensible  
 Eritematoescamoso  Paniculitis

**Membranas mucosas:**

Topografía:  Ninguna  Ojos  Labios  Cavidad oral  Fosas nasales  Genitales  Anod

Morfología:  Vesículas  Hiperpigmentación  Eritema  Erosiones  Úlceras  Costras

Otras: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Síntomas:  Prurito  Ardor  Dolor  Ninguno

**ESQUEMA:**

**BIOPSIA DE PIEL:**

Número	Diagnóstico clínico

**REPORTE DE PATOLOGÍA**

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_





ANEXO 4. HOJA DE CAPTURA 2.



SERVICIO: DERMATOLOGÍA Y MICOLOGÍA

ESTUDIO No. \_\_\_\_\_

<b>SOLICITUD DE EXAMENES DE PATOLOGÍA QUIRÚRGICA Y CITOLOGÍA</b>  <b>REACCIONES CUTÁNEAS POR MEDICAMENTOS</b>	_____		
	APELLIDO PATERNO	MATERNO	NOMBRE
_____			_____
NUMERO DE AFILIACIÓN	SEXO	EDAD	

- HOSPITALIZADO CAMA: \_\_\_\_\_
- CONSULTA EXTERNA FECHA DE RECEPCION DE ESPECIMEN \_\_\_\_\_
- ESTUDIO TRANS-OPERATORIO FECHA DE ENTREGA DE RESULTADOS \_\_\_\_\_

ESPECIMEN:

NÚMERO DE REGISTRO DE ESTUDIOS HISTOPATOLÓGICOS O CITOLÓGICOS PREVIOS

DATOS CLÍNICOS:

1. Patrón clínico **urticarioforme, eccematoso, morbiliforme, liquenoides, ampollosa**
2. Fármaco
3. Dermatitis previa

DIAGNOSTICO CLINICO:

\_\_\_\_\_  
FIRMA Y MATRÍCULA DE MÉDICO SOLICITANTE

DIAGNOSTICO:

\_\_\_\_\_  
FIRMA Y MATRÍCULA DEL ANATOMOPATÓLOGO

\_\_\_\_\_ FECHA DE SOLICITUD \_\_\_\_\_ FECHA DE ENTREGA \_\_\_\_\_



**PATRONES DE HISTOPATOLOGÍA**

- ~~IPVISin~~ (Infiltrado ~~perivascular~~ e intersticial superficial; con cambios de interface).
- ~~IPVISI~~ (Infiltrado ~~perivascular~~ e intersticial superficial; sin cambios de interface).
- ~~IPVS~~ (Infiltrado ~~perivascular~~ superficial; sin cambios de interface).
- ~~IPVISMip~~ (Infiltrado ~~perivascular~~ intersticial superficial y medio; con cambios de interface).
- ~~IPVISM~~ (Infiltrado ~~perivascular~~ intersticial superficial y medio; sin cambios de interface).
- ~~IPVSM~~ (Infiltrado ~~perivascular~~ superficial y medio; sin cambios de interface).
- ~~IPVISDip~~ (Infiltrado ~~perivascular~~ intersticial superficial y profundo; con cambios de interface).
- ~~IPVISPI~~ (Infiltrado ~~perivascular~~ intersticial superficial y profundo; sin cambios de interface).
  
- ~~Dermatitis de interfase tipo liquenoide con infiltrado superficial y profundo con focos de parakeratosis.~~
- ~~Dermatitis de interfase tipo liquenoide con espongiosis e infiltrado superficial y profundo.~~
- ~~Vasculitis de pequeños vasos.~~
  
- OTROS:

**INFILTRADO Células por campo Porcentaje**

EOSINÓFILOS	_____	_____ %
LINFOCITOS	_____	_____ %
NEUTRÓFILOS	_____	_____ %
Otros	_____	_____ %