



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

ABORDAJE DERMATOPATOLÓGICO DE LAS REACCIONES CUTÁNEAS ADVERSAS A
FÁRMACOS EN EL SERVICIO DE DERMATOPATOLOGÍA DEL HOSPITAL GENERAL DE
MÉXICO “DR. EDUARDO LICEAGA”.

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN DERMATOPATOLOGÍA

PRESENTA:

DR. ISMAEL CHENG FLORES

ASESOR: DRA. PATRICIA MERCADILLO PÉREZ

MÉXICO D.F.

JULIO 2010

HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO “DR EDUARDO LICEAGA”



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.

Dr. J. Francisco González Martínez
Director de Enseñanza
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

Dra. Patricia Mercadillo Pérez
Directora de tesis
Profesora Titular del Curso de Especialización en
Dermatopatología
Jefa del Servicio de Dermatopatología
Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”

AGRADECIMIENTOS

A MI MAESTRA DRA. PATRICIA MERCADILLO PÉREZ

Una profesional exitosa, dinámica, emprendedora y tenaz.

Una maestra que nos enseña la disciplina, el compromiso y el amor por la Dermatopatología.

Gracias maestra por darme la oportunidad de haber estado en su prestigiado Servicio de Dermatopatología

ÍNDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO	6
CAPITULO 1	
MARCO TEÓRICO	
ANTECEDENTES CIENTÍFICOS	9
EPIDEMIOLOGÍA	9
RESPUESTAS INMUNOLÓGICAS	10
MECANISMOS NO INMUNOLÓGICOS	14
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	15
HALLAZGOS HISTOLÓGICOS	37
CAPÍTULO 2	
DESARROLLO DEL ESTUDIO	
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	49
JUSTIFICACIÓN	50
HIPÓTESIS	51
OBJETIVOS	52
MATERIAL Y MÉTODOS	53
CONSIDERACIONES ÉTICAS	64
RECURSOS PARA EL ESTUDIO	65

**CAPÍTULO 3
RESULTADOS**

GENERALIDADES	67
HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS	79

**CAPÍTULO 4
DISCUSIÓN Y RESULTADOS**

DISCUSIÓN	91
RESULTADOS	100

**CAPITULO 5
REFERENCIAS**

REFERENCIAS	104
-------------	-----

**CAPÍTULO 6
IMÁGENES Y ANEXOS**

IMÁGENES	114
ANEXOS	126

Resumen estructurado

Título de la investigación: *Abordaje dermatopatológico de las reacciones cutáneas adversas a fármacos.*

Marco de referencia: Una reacción cutánea adversa a fármacos, es una reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento. Se calcula que las reacciones cutáneas a fármacos se manifiestan entre el 2 al 8 % de los pacientes hospitalizados¹. Las farmacodermias pueden suscitar cambios muy diversos a nivel microscópico. Aunque a primera vista la histopatología de las reacciones a fármacos parece inespecífica, existen hallazgos repetidamente observados que resultan característicos en diferentes entidades y que se abordan en este trabajo¹.

Bajo la premisa de que existen hallazgos clínico-patológicos en la biopsia de la piel de los pacientes con diagnóstico de reacción cutánea adversa a fármacos que favorecen la clasificación de los diferentes hallazgos histológicos, se diseñó un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal realizado en el servicio de Dermatopatología del Hospital General de México "Dr. Eduardo Liceaga". Se incluyeron todas las laminillas y archivos de las reacciones cutáneas adversas a fármacos diagnosticadas entre el 1 de enero del 2007 al 31 de diciembre 2012. Se realizó una revisión detallada de las características de las farmacodermias descifrando los hallazgos histológicos y clasificándolos. Para el análisis de los datos se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión así como frecuencias simples y porcentajes, presentando los resultados con histogramas con curva de normalidad y tablas.

Resultados: Se encontraron 81 casos de los cuales 61.4% (n=51) son del sexo femenino y 38.6% (n=32) corresponden al sexo masculino. La edad media en los pacientes fue de 43 años, el grupo de edad con mayor afectación comprende

entre los 41 a 50 años de edad. El tiempo de evolución entre la ingesta del fármaco y el desarrollo de las enfermedades es de 18 días. El sitio anatómico con mayor afectación es el tronco. Las lesiones monomorfas son el 73.5% (n=61) de los casos. La afectación de las mucosas se observó en el 22% (n=18) de los pacientes. El eritema polimorfo es la enfermedad más frecuente con 33.7% (n=28) de los casos. El fármaco que se observó con mayor frecuencia fue la penicilina con 12 % (n=10) del total de todos los medicamentos. Los hallazgos histológicos que se observan con más frecuencia son la ortoqueratosis laminar en 62.8% (n=52) de los casos, acantosis leve en el 55.4% (n=46) de los casos, espongiosis en 63.8 % (n=53) de los casos, exocitosis en el 44.6 % (n=37) de los casos, degeneración vacuolar de la capa basal en el 42.2% (n= 35) de los casos (42.2%), necrosis del epitelio en 39.8% (n=33) de los casos, ampollas intra epidérmicas en el 20.5 % (n=17) de los casos, edema entre las fibras de colágeno en el 57.8% (n=48) de los casos. El infiltrado inflamatorio perivascular en el 68% (n=57) de los casos, presencia de linfocitos en el infiltrado inflamatorio en el 98.8% (n=82) de los, eosinófilos en el 43% (n= 36) de los casos, neutrófilos en el 43% (n=36) de los casos.

CAPÍTULO 1.

MARCO TEÓRICO

Antecedentes científicos.

Se define como una reacción adversa a fármacos a “una reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana para prevenir, diagnosticar, tratar alguna enfermedad o simplemente para modificar cualquier función biológica.¹

Según la clasificación de Rawlins y Thompson se agrupan en tipo A o tipo B. Las de tipo A son predecibles y son dosis dependiente y explicable por la acción farmacológica del medicamento. Las farmacodermias tipo B son menos frecuentes, e inesperadas, no dependen de las dosis y no se explican por la acción farmacológica².

Las erupciones cutáneas ocasionadas por fármacos se observan entre el 0.1 al 1% de de todos los pacientes que se encuentran en tratamiento por cualquier tipo de fármaco. El 2 % de las manifestaciones cutáneas adversas a fármacos se pueden considerar como graves y comprometer la vida del paciente³.

Epidemiología:

Se calcula que las reacciones cutáneas a fármacos se manifiestan entre el 2 al 8 % de los pacientes hospitalizados¹.

Aproximadamente se calcula que 1 de cada 1000 paciente hospitalizado, va a presentar una reacción medicamentosa grave. Las reacciones cutáneas a medicamentos son responsables en un 3% de todas las lesiones incapacitantes que se producen durante su estancia hospitalaria⁴.

En México se ha reportado una incidencia menor comparado con la mayoría de los países. La incidencia de farmacodermias en pacientes hospitalizados varía del 0.67 al 0.7%¹.

En cuanto al género, las mujeres se afectan con mayor incidencia que los hombres, muchas de todas estas manifestaciones clínicas su incidencia puede elevarse si hay algún tipo de inmunosupresión⁵.

En los pacientes con infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el riesgo de desarrollar una erupción cutánea por sulfametoxazol es de 10 a 50 veces mayor que en la población general⁵.

Recientemente se ha descrito que el ingerir algún medicamento como los antidepresivos anticolinérgicos, los vasodilatadores cerebrales o algún tipo de benzodiazepina no aumenta el riesgo de desarrollar alguna reacción cutánea por fármacos; ya que estos solo se presentan en el 5.9% del total de las reacciones cutáneas por fármacos. El mayor porcentaje de las farmacodermias se debe al uso de antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos⁶.

Factores de riesgo:

Se conoce que algunos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar efectos cutáneos por fármacos. La incidencia se eleva al aumentar el número de ingestas del fármaco así como el interactuar con otros medicamentos. La edad es un factor de riesgo, los pacientes ancianos tienen un riesgo incrementado⁶. Un estudio que se realizó en la unidad de geriatría del Hospital Universitario de Limoges de Francia, que se realizó en un periodo de 49 meses, incluyeron pacientes con cualquier condición médica y se evaluó el riesgo de desarrollar

farmacodermias; 280 pacientes fueron incluidos. De los pacientes que presentaron lesiones cutáneas, en promedio habían ingerido 7.3 fármacos, en comparación con los pacientes que no desarrollaron lesiones cutáneas, habían ingerido en promedio 6 fármacos. Los autores pudieron demostrar que a mayor número de fármacos ingeridos, mayor es el riesgo de presentar complicaciones cutáneas por fármacos. Además este estudio demostró que la prevalencia de farmacodermias en los pacientes geriátricos fue del 20.4%⁶.

Por último este estudio evidencio, que a todos los pacientes que se les realizó alguna prescripción por cualquier motivo; el 66 % de dichas prescripciones no tenía alguna justificación real para su uso. Los fármacos más comunes que se prescribieron sin justificación fueron: antidepresivos colinérgicos, vasodilatadores cerebrales, benzodiacepinas⁶.

En la infancia los varones menores de 3 años y las mujeres mayores de 9 años tienen una mayor incidencia de estas reacciones cutáneas^{5,7}.

Algunos investigadores creen que las infecciones virales como el Virus de Epstein Barr y el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH), aumentan el riesgo de presentar exantema morbiliforme cuando se consume algún medicamento como ampicilina, sulfonamidas, paracetamol y metrotexato⁸

Esto se contradice con un estudio realizado en la Facultad de Medicina de la universidad Basket en Turquía. Los autores evaluaron 80 pacientes con diagnóstico de reacciones cutáneas a fármacos. Se les realizó pruebas de PCR de sangre con intención de detectar Herpes Virus 6, Citomegalovirus y Virus de Epstein Barr. En este estudio, no se encontró sondas de ADN viral, por lo que no se pudo corroborar la asociación de reacciones cutáneas a fármacos y las infecciones virales. A pesar de que los resultados del estudio no encontraron dicha

asociación, los autores reconocen que su estudio presento muy pocos casos por lo que no era estadísticamente significativo⁹.

Fisiopatogénia de las reacciones cutáneas a fármacos:

La mayoría de las reacciones adversas se deben a respuestas inmunológicas y no inmunológicas.

Respuestas Inmunológicas:

Hasta la fecha hay muchas teorías que intentan descifrar el mecanismo en que los medicamentos producen lesiones cutáneas, lo que sabemos es que hay una infinidad de mecanismos a nivel celular.

Se sabe que, los fármacos que tienen un peso molecular menor a 1000 Da, actúan como haptenos y son capaces de desarrollar una respuesta humoral o celular¹⁰.

Algunos fármacos tienen la capacidad de unirse de forma covalente con algunas proteínas del organismo y actuar como haptenos; un ejemplo de ellos son los antibióticos beta lactámicos como la penicilina o la amoxicilina¹¹.

Algunos fármacos no son químicamente reactivos, algunos de ellos son llamados prohaptenos. Estos fármacos se metabolizan en otras sustancias que sí son reactivas. Este concepto ha sido propuesto con el modelo del sulfametoxazol, este fármaco es metabolizado a hidroxilamina y posteriormente algunos de sus componentes son oxidados por el óxido nitroso, el resultado de estas modificaciones es la producción de un compuesto más reactivo con mayores propiedades de interactuar con algunas otras proteínas del cuerpo.

Pero no todos los fármacos actúan de esta manera; algunos fármacos como la lidocaína y el celecoxib se unen de forma covalente al complejo mayor de histocompatibilidad en las células presentadoras de antígenos y estas células presentadoras de antígenos inician una respuesta inmunológica mediada por linfocitos T¹¹. Este nuevo concepto manifiesta que cada fármaco podría interactuar de forma específica con su propio receptor. Este concepto es importante para entender las alergias desarrolladas por los fármacos¹¹.

Las teorías que intentan explicar por qué la piel es más sensible que otros órganos para presentar algún efecto adverso ocasionado por fármacos, postulan que en los queratinocitos se encuentran grandes cantidades de moléculas de superficie celular, esto se demuestra con el gran número de ICAM1 (CD54) presente en la epidermis y por lo tanto son más susceptibles de interactuar con otras células inmunológicas¹².

Estos queratinocitos tienen la habilidad de presentar algunos componentes de los fármacos a los linfocitos T CD 4+ principalmente y en algunos casos más raros a los Linfocitos T CD8 +. Estos Linfocitos T CD 4 + pueden producir apoptosis de los queratinocitos. Con técnicas de inmunohistoquímica se ha demostrado que estos Linfocitos T CD4 + presentan enzimas como perforinas y granzimas que son las responsables del daño celular de la epidermis¹³.

Recientemente se encontró que un antígeno presente en los queratinocitos llamado CD97NKGC2 es el responsable de desencadenar una respuesta inmunológica por los Linfocitos Natural Killers en los pacientes que desarrollaron Necrosis Epidérmica Tóxica, Síndrome de Stevens Johnson y Síndrome de DRESS¹⁴.

En las enfermedades ampollosas desencadenadas por los fármacos se ha resaltado la importancia de los Linfocitos T CD 8 +. Estos linfocitos infiltran la epidermis de la piel pero también pueden infiltrar otros tejidos como el hígado. Dichas células tienen un potencial citotóxico y capacidad quimiotáctica con la producción de eotóxina e interleucina 5, que atrae eosinófilos a la zona de

inflamación y estos eosinófilos descargan sus proteínas tóxicas y radicales que dañando a los tejidos¹¹.

Ahora se conoce que la enzima eotoxina está muy elevada en las farmacodermias donde hay una gran cantidad de eosinofilia sérica¹¹.

Otra teoría que explica, porque en la piel se manifiesta la mayoría de las alergias a fármacos; menciona que la piel es una barrera inmunológica por excelencia. Tiene una mayor cantidad de células presentadoras de antígenos que otros órganos. Esta teoría también menciona que hay algunos órganos del cuerpo que presentan mayor tolerancia a los antígenos externos como es el caso del tracto gastrointestinal¹¹.

Mecanismos no inmunológicos:

Las reacciones cutáneas a fármacos que no se deben a procesos inmunológicos del propio paciente se pueden resumir en los siguientes casos:

Idiosincrasia: Reacciones debidas a un déficit enzimático que la mayoría de las veces es de origen genético¹¹.

Por acumulación: Estas reacciones dependen de la dosis, y se basan en la cantidad total del fármaco ingerido, a mayor dosis ingerida mayor serán las manifestaciones cutáneas. Un ejemplo de este mecanismo es la pigmentación cutánea al ingerir oro, amiodorona o la minociclina.

Reacciones debidas a la combinación de un fármaco con la radiación ultravioleta (fotosensibilidad): Los fármacos absorben fotones en el rango de la energía ultravioleta A (UV-A 320-400 nm) y al combinarse con oxígeno estos fármacos generan aniones superóxido y radicales hidroxilo altamente reactivos y citotóxicos¹¹.

Irritación: Toxicidad que produce un fármaco cuando se aplica de forma tópica como en el caso de la administración de 5-Fluouracilo o imiquimod.

Idiosincrasia individual: Mecanismo desconocido en la que sólo un pequeño grupo de pacientes presenta un efecto adverso a la misma dosis y misma vía de entrada¹¹.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Por la complejidad de los cuadros clínicos y para hacer énfasis en los hallazgos histopatológicos, procederemos primero a enumerar y analizar los cuadros clínicos característicos de las reacciones cutáneas a fármacos y en otra parte del capítulo describiremos los hallazgos microscópicos.

Hay una gran variedad de reacciones cutáneas que los fármacos pueden producir. Hasta el momento no hay ningún cuadro clínico que sea exclusivo de un sólo fármaco. En algunos casos es posible observar sobreposición con algunas enfermedades como es el caso del síndrome de Stevens Johnson y la Necrosis Epidérmica Tóxica. A continuación se describen las reacciones cutáneas por fármacos más comunes observadas.

Exantema morbiliforme

Es la reacción cutánea a fármacos más frecuente. Es posible que el principal mecanismo subyacente sea inmunológico, se trata de una Reacción de

Hipersensibilidad Tipo IV. El fármaco sirve como hapteno y posteriormente esta molécula es presentada a las células de Langerhans que se encuentran en la epidermis y posteriormente atraen a Linfocitos T CD4+ y Linfocitos T CD8 + que presentan gran cantidad de perforinas y granzimas, que es lo que ocasiona el daño del queratinocito. Se conoce bien que las infecciones virales pueden aumentar la incidencia de reacciones cutáneas a fármacos; en un estudio descriptivo se demostró que, en los pacientes con mononucleosis infecciosa y administración simultánea con penicilina, el 100% de los pacientes presentaba un exantema morbiliforme ^{8,15}.

El 50 al 60 % de los pacientes que tienen infección por virus del VIH y que reciben tratamiento con sulfamidas (trimetropim con sulfametoxazol) desarrollan esta erupción. Se conoce que los pacientes en tratamiento retroviral tienen mayor riesgo de presentar lesiones cutáneas a medida que aumenta el recuento de células CD4+; ya que al mejorar el conteo de Linfocito TCD 4+ también se elevan los niveles de IL-6, esta interleucina interviene en la producción de otras inmunoglobulinas y en la diferenciación de linfocitos B, promoviendo que las células presentadoras de antígenos interactúen con mayor facilidad a los prohaptenos formados por los fármacos. ¹⁶.

La polifarmacia influye en el riesgo, pacientes que están en tratamiento con alopurinol y a los cuales se les administra de forma conjunta ampicilina o amoxicilina, tienen mayor riesgo de presentar exantema morbiliforme.

Los pacientes con antecedentes de alguna erupción medicamentosa de tipo exantemática, tienen grandes posibilidades de desarrollar una reacción similar cuando vuelven a tener contacto con el mismo fármaco. Aproximadamente el 10% de los pacientes con hipersensibilidad a penicilinas desarrolla una reacción cruzada medicamentosa con la administración de cefalosporinas¹⁷.

Los pacientes sensibilizados a algún tipo de sulfamidas pueden presentar reacciones cruzadas con otro grupo de estos fármacos en el 20% de los casos.

Clínicamente esta reacción cutánea es frecuente en adultos y pacientes pediátricos. Estos pacientes afectados pueden presentar un exantema escarlatiniforme, morbiliforme o rubeoliforme, acompañado frecuentemente de prurito; el aspecto de las lesiones dan un color “rojizo”, como van avanzando las lesiones pueden cambiar de color a un tono bronceado o púrpura¹⁸.

En personas con trombocitopenia las erupciones exantemáticas pueden semejar lesiones hemorrágicas sobre todo en las caras mediales de extremidades inferiores.

El sitio más común de presentación es el tronco y la parte proximal de extremidades¹⁷. La mayoría de las veces es de rápida resolución en las lesiones localizadas en cabeza y tronco. Algo característico de esta enfermedad es la simetría de las lesiones. En los niños las lesiones están más limitadas a cara y las extremidades¹⁸.

En los pacientes adultos es característico que en algunas ocasiones se respete cara, pezones y cicatrices quirúrgicas. Los fármacos más asociados a este cuadro son las penicilinas, cefalosporinas y sulfonamidas. El tiempo promedio entre la ingesta del medicamento y la dermatosis es variable, pero en promedio se encuentran 2 a 3 días. Pueden haber reacciones tardías hasta 3 semanas después del tratamiento¹⁵.

Los pacientes con infección con Virus de Epstein barr, citomegalovirus al recibir tratamiento con penicilina el 100% presenta un exantema morbiliforme. Los AINES producen el 1 a 3 % de todas las reacciones morbiliformes; sobre todo 1 a 2 semanas después del inicio del tratamiento. Los barbitúricos se caracterizan por presentar lesiones en cara y tronco al mismo tiempo, la reacción cruzada con otros barbitúricos no es común.

La nitrofurantoína además de las lesiones cutáneas se asocia con fiebre edema de pulmón, dolor torácico y disnea; sobre todo a las dos semanas después de iniciar el tratamiento. Los derivados de la hidantoína que tiene un gran uso en los servicios de neurocirugía y neurología, sobre todo en pacientes con crisis

convulsivas produce lesiones inicialmente en cara, que se propagan posteriormente a tronco y a extremidades, además de estas manifestaciones cutáneas se puede asociar edema facial y linfadenopatía. Los pacientes que reciben tratamiento con isioniacida presentan exantema morbiliforme asociado a una descamación fina furfurácea; y en casos raros puede verse hepatitis y fiebre. Las benzodiazepinas desencadenan raramente lesiones morbiliformes, pero son de los fármacos que tienen menor riesgo de iniciar lesiones cutáneas y casi siempre en la segunda ocasión en que se les administra a los pacientes¹⁷.

Las fenotiazidas inician máculas o pápulas de predominio en la cara y posteriormente se puede agregar edema periorbitario. La carbamazepina tiene la peculiaridad que si después de desarrollar un exantema morbiliforme se continúa su administración desencadena un cuadro de grave.

Las lesiones del exantema morbiliforme por fármacos suele desaparecer con la interrupción del medicamento; no obstante puede empeorar durante unos días. El promedio de las lesiones después de retirar el medicamento es de 3 a 5 días¹⁷.

Urticaria y Angioedema

La urticaria es la segunda causa más común de reacciones cutáneas a fármacos¹⁹.

Se manifiesta como la aparición de múltiples ronchas pruriginosas en tronco, cabeza y extremidades inferiores de predominio en muslos. También puede presentarse edema de mucosa oral y ano-genital (angioedema)¹⁹.

Inmunológicamente se considera que la primera exposición a una sustancia extraña genera una respuesta de anticuerpos IgE, y con la re exposición, el antígeno se une a las IgE en la superficie de los mastocitos y basófilos y estas células producen degranulación y liberación de mediadores como la histamina. En otras ocasiones se pueden formar complejos antígeno-anticuerpo

en el interior de los vasos. Estos depósitos inducen la activación de la cascada de complemento, liberación de aminas vasoactivas y citocinas proinflamatorias, que afectan la permeabilidad y atraen células proinflamatorias, que perpetúan la inflamación y el número de lesiones. La duración de este cuadro es breve y tienden a la resolución en menos de 24 horas¹⁹.

Clínicamente las urticarias se pueden dividir en agudas cuando duran menos de 6 semanas y crónicas cuando persiste más tiempo. Estos cuadros pueden comprometer la vía aérea de los pacientes. Los fármacos responsables en orden de frecuencia son penicilina, cefalosporinas, sulfonamidas y tetraciclinas y posteriormente medios de contraste radiológico, ibuprofeno, naproxeno²⁰.

Recientemente se han descrito nuevos fármacos que inducen urticaria como los inhibidores del factor de necrosis tumoral Alfa (Infliximab y adalimumab)^{21,22}, y los antihistamínicos como levocetiricina, cetirizina e hidroxicina; hasta el momento se desconoce cuál sea el mecanismo por el cual los antihistamínicos produzcan urticaria:^{23,24}.

La urticaria es un cuadro muy común y cualquier fármaco puede exacerbar esta enfermedad. La prevalencia de la enfermedad está entre el 3 y 5 % de la población. Los fármacos son responsables hasta en un 10% de las causas, es más frecuente que una urticaria se deba a un fármaco cuando se trate de una urticaria aguda con menos de 6 semanas de duración¹⁹.

El angioedema es el reflejo de un edema transitorio en los tejidos profundos de la dermis, de forma subcutánea y en la submucosa. El angioedema puede aparecer en 1 de cada 1000 pacientes que inicie tratamiento con algún fármaco que sea inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (captopril, lisinopril y enalapril). Los casos más graves de urticaria pueden iniciarse minutos después de la administración de algún fármaco. Clínicamente se manifiesta como edema transitorio en los tejidos profundos de la dermis y se asocia a urticaria en el 50% de los casos¹⁹.

Los antibióticos asociados a urticaria son ampicilina, amoxicilina, dicloxacilina y cefalosporinas de tercera generación. Los fármacos usados en los servicios de cardiología que se ha descrito que producen lesiones de urticaria son la amiodorona y procainamida.

Es frecuente que pacientes en tratamiento con quimioterapia desarrollen lesiones de urticaria o angioedema sobre todo cuando se realiza administración intravenosa; entre los fármacos más comunes podemos citar a la L-asparginasa, bleomicina, 5-fluouracilo, daunorrubicina y procarbazona²⁰.

Ciertos fármacos tienen la cualidad de liberar histamina y causar lesiones cutáneas muy extensas como la morfina, meperidina, atropina, codeína y anfetaminas²¹.

Fotosensibilidad

Las dermatitis por fotosensibilidad involucra interacciones entre el fármaco o sus metabolitos y la luz ultravioleta. Estas reacciones pueden ser de dos tipos: fototóxicas y fotoalérgicas.

Estas reacciones pueden ser fototóxicas o fotoalérgicas dependiendo de cuál sea la reacción inmunológica que produzca el daño. Algunos fármacos pueden precipitar algunas enfermedades fotosensibles como la porfiria o el lupus eritematoso. Se calcula que hasta el 8 % de las reacciones cutáneas a fármacos son fotosensibles. Si tomamos en cuenta la longitud de onda de la luz que incide en la piel, dichas reacciones ocurren más frecuentemente en el rango de (320-400 nm) pero también pueden ocurrir en un espectro de UVB (290-320 nm). Ambas enfermedades predominan en áreas fotoexpuestas pero clínicamente e histopatológicamente son diferentes²⁵.

Clínicamente en ambos cuadros hay eritema, edema, sensación de quemadura y en casos más severos pueden aparecer ampollas.

Fototóxicidad inducida por fármacos:

Es una reacción cutánea adversa que se debe a la exposición simultánea de ciertos medicamentos ya sea por ingestión oral, inyección o aplicación tópica y a la radiación ultravioleta o la luz visible. Clínicamente se manifiesta como una quemadura solar exagerada con eritema, edema y vesículas. Ocurre en cualquier persona después de la ingestión de una dosis suficiente de un fármaco fotosensibilizador y posterior irradiación con luz ultravioleta. Afecta a pacientes de cualquier edad, ambos sexos, todas las razas y todos los fototipos cutáneos.

En la fisiopatogénia está involucrada la formación de productos tóxicos como radicales libres, especies reactivas de oxígeno y anión superóxido. Los principales puntos de lesión son el ADN nuclear o las membranas de los queratinocitos. Hay que recordar que en estas dermatosis, no se observan lesiones eccematosas y están limitadas exclusivamente a las zonas expuestas a la luz²⁶.

Los fármacos responsables son: AINES, quinolonas, tetraciclinas, sulfas, amiodarona y fenotiazidas son las causas más comunes de fototóxicidad. Los psoralenos tópicos y sistémicos que son propios de la dermatología, también son agentes que inducen fototóxicidad²⁵.

Además de la piel otros anexos cutáneos pueden presentar daño, como es el caso de las uñas, hay formación de hemorragias subungueales y fotooncolisis. Entre los fármacos responsables de esta característica están los psoralenos, demetilclortetraciclina y benoxaprofeno.

Las lesiones tardías pueden presentar pigmentación café-marrón siempre en zonas fotoexpuestas como son la clorpromazina y amiodarona²⁰.

Hay estudios que se pueden realizar para comprobar esta enfermedad cutánea, son útiles las pruebas de parche y posterior exposición a lámparas de radiación ultravioleta²⁵.

Fotoalergia inducida por fármacos:

Estas lesiones son menos frecuentes que las fototóxicas, se requiere la ingesta o aplicación tópica de medicamentos y la exposición a la radiación ultravioleta o luz visible. El medicamento es depositado en la piel y éste absorbe fotones y el resultado es la formación de fotoproductos reactivos. Estos fotoproductos reactivos son reconocidos por las células presentadoras de antígenos e inducen una respuesta inmunológica de tipo IV.

Las reacciones de fotoalergia son reacciones inmunológicas de tipo IV y son exclusivas de pacientes sensibilizados.

Las manifestaciones cutáneas son variables y lo más común son placas eritematoescamosas y en ocasiones pueden contener vesículas o ampollas en el interior de dichas placas. Dichas lesiones predominan en áreas fotoexpuestas pero también afectan áreas cubiertas por la ropa.

En comparación con las lesiones fototóxicas, las lesiones por fotoalergia son más pruriginosas y presentan con mayor frecuencia lesiones descamativas y de mayor duración (pueden durar meses o años). El diagnóstico requiere pruebas de parches y fotoparches, recordando que las pruebas de parches se deben aplicar por duplicado. Una lesión eccematosa en un lugar irradiado confirma el diagnóstico²⁶.

Medicamentos asociados a fotoalergia: 6-metilcumarina, clorhexedina, fenticlor, clorpromacina, dibromosalicilanilida, trobomosalicilanilida, clorhexedina, dimetilol-dimetil hidantoína, hexaclorofeno, tiobisclorofenol, clioquinol entre otros¹⁵.

Vasculitis

Las vasculitis cutáneas son un conjunto de entidades que tienen en común la inflamación y la necrosis de los vasos sanguíneos. Las manifestaciones cutáneas van a depender del calibre de los vasos (pequeños, medianos y grandes) y de su topografía en la piel.

La mayoría de las vasculitis con afectación cutánea tienen predilección por los vasos de pequeño calibre (post capilares), dando lugar a una vasculitis leucocitoclastica¹⁵.

Esta dermatosis se manifiesta clínicamente como maculas purpúricas o pápulas de predominio en extremidades inferiores, que pueden evolucionar a nódulos, nudosidades y úlceras. Puede haber síntomas sistémicos como artralgias, mialgias y edema periférico. Otros pacientes pueden manifestar de forma asociada fiebre, pérdida de peso y dolor.

En la fisiopatogénia está implicado un ataque a las paredes de los vasos por múltiples mecanismos entre los que destacan:

Depósitos o formación in situ de inmunocomplejos: Es el mecanismo principal, estos complejos lesionan la pared vascular y activan el sistema de complemento a través de la vía clásica con anticuerpos del tipo IgM, IgG1, IgG2 e IgG3. La vía alternativa también puede activarse a través de anticuerpos IgE, IgG4¹¹.

Estos complejos dañan de forma directa la pared endotelial aumentando su permeabilidad o a través de la formación del complejo “ataque de membrana (C5b-9)” que facilita la llegada de diversas células inflamatorias como linfocitos, histiocitos, mastocitos, eosinófilos y de mayor importancia los neutrófilos²⁸.

Anticuerpos anticitoplasma del neutrófilo (ANCA): Estos anticuerpos (ANCAs) están dirigidos a la proteína 3 (PR3) que es una proteasa de 29 kd presente en los gránulos azurófilos de los neutrófilos y en los lisosomas de los monocitos o bien hacia la mieloperoxidasa y otras moléculas (pANCAS). Cuando los neutrófilos son expuestos a estos anticuerpos liberan enzimas lisosómicas y de producción de oxígeno. También hay expresión de proteínas en su superficie como la selectina-L, CD11b/CD18 que son importantes para la adhesión de los neutrófilos a las paredes endoteliales²⁸.

Anticuerpos anti célula endotelial: Los anticuerpos contra células endoteliales podrían desempeñar una función relevante en algunas variantes de vasculitis tales como la granulomatosis de Wegener²⁸.

Mecanismos de inmunidad celular: La presencia en el infiltrado inflamatorio de algunas vasculitis de lesiones granulomatosas hace probable la implicación de los linfocitos TCD 4 + y de los macrófagos en el desarrollo del proceso vasculítico¹¹.

Lesión directa del endotelio: Este mecanismo de acción a menudo es complementario a otros mecanismos, sobre todo en las vasculitis que se desarrollan en el contexto de infecciones¹¹.

En general la incidencia de las vasculitis cutáneas por fármacos es de 3 a 15 casos por millón de habitantes, hay un cierto predominio en el sexo femenino.

Las manifestaciones cutáneas pueden ser variadas como lesiones purpúricas papulosas, urticariales o vesiculosas, con un aspecto similar a un eritema polimorfo. Además, se acompaña de fiebre, pérdida de peso y dolor esquelético.

Lo más importante es la aparición de una púrpura palpable, este término describe las petequias palpables que aparecen en forma de máculas y pápulas bien delimitadas y de color rojo brillante con hemorragia central puntiforme. Las lesiones son diseminadas separadas, confluentes y se localizan de predominio en

la parte inferior de piernas y tobillos. El factor de estasis agrava o precipita las lesiones. Las lesiones purpúricas no palidecen a la vitroscofia. En caso de una inflamación masiva, las pápulas purpúricas convergen para formar ampollas hemorrágicas, que se necrosan e incluso ulceran.

Estas vasculitis están inducidas por hidralazina, factores estimulantes de colonias de monocitos y granulocitos, alopurinol, cefalosporinas de tercera generación, miconiclina, d-penicilamina, fenitoina, isotretinoína y metotrexate²⁷.

El intervalo entre la ingesta del medicamento y el desarrollo de las lesiones se incrementa con el uso de otros fármacos, el aumento de la dosis y puede ser muy variable desde horas hasta meses.

La mayoría de las veces al retirar el fármaco se resuelve el cuadro. Las complicaciones de esta enfermedad pueden ser severas como insuficiencia renal, hepatitis, neumonitis, alteraciones neurológicas.

Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada

Es una erupción febril aguda frecuentemente asociada a leucocitosis a expensas de neutrófilos. Las lesiones aparecen de 2 a 3 días posterior a la ingesta o administración del medicamento, pero puede haber lesiones que aparezcan de forma tardía después de 3 semanas.

Representa el 1 al 8% del total de las reacciones cutáneas a fármacos y se estima que hay uno a cinco casos por millón en todo el mundo¹⁷.

La pustulosis aguda exantemática generalizada es una erupción generalizada que afecta extremidades, tronco, zonas intertriginosas y cabeza, caracterizada por

múltiples pústulas pequeñas que confluyen y forman abscesos; acompañados de sensación de prurito y escozor.

En otras ocasiones se pueden presentar pústulas sobre un eritema difuso, las lesiones son estériles y no foliculares. El diagnóstico clínico es difícil, recientemente se desarrolló una escala para ayudar a realizar el diagnóstico. Esta escala toma en cuenta: la presencia de pústulas, eritema de predominio en pliegues, el sitio de distribución, la afectación de mucosas, el inicio agudo menor de 10 días, la resolución antes de 2 semanas, la presencia de fiebre y más de 7000/mm³ de polimorfos nucleares en sangre periférica²⁹.

En su patogénesis intervienen los linfocitos T CD4+ y CD 8. Estos linfocitos activos son los que desencadena la enfermedad. Hay una gran cantidad de interleucinas sobre todo la IL- 8/CXCL que activan y reclutan los neutrófilos.

Además de la inmunidad celular, en la inmunidad humoral interviene la producción de interleucinas proinflamatorias como el interferón Gamma, factor estimulante de colonias de granulocitos/ macrófago (GM-CSF), IL5, factor de necrosis tumoral alfa y Rantes; que son producidos por los linfocitos T CD4 + que son principalmente cooperadores con un perfil TH1.

Aunque la respuesta inmunológica que predomina en esta enfermedad es la TH1, se ha demostrado que algunos linfocitos T, tienen un perfil TH2 con secreciones de IL4, IL5³⁰. Por lo que estos linfocitos T van a producir citocinas que disminuyen la apoptosis de los neutrófilos.

Clásicamente los fármacos más comunes son la pristinamicina, la amoxicilina, y la hidroxiclороquina²⁹.

Síndrome de Sweet

El Síndrome de Sweet o también llamado como Dermatitis Febril Aguda Neutrófila, es una enfermedad que suele asociarse a una enfermedad subyacente, estar asociada a fármacos, artritis reumatoide, pioderma gangrenoso, leucemia mieloide aguda, linfoma, mieloma múltiple.

La mayoría de los casos se manifiesta entre los 30 y 60 años, con un mayor predominio en el sexo femenino³¹. Las lesiones inician 1 a 3 semanas después de la administración del fármaco. Las manifestaciones clínicas más comunes son placas eritematosas, dolorosas de color rojo-púrpura acompañados de neutrofilia en sangre. Las lesiones crecen rápidamente, y según evolucionan, curan en el centro, por lo que pueden formar lesiones arciformes o anulares. En otras ocasiones pueden iniciar como pústulas diminutas muy superficiales. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples y su distribución casi siempre es asimétrica³¹. Clínicamente son más comunes en la cara, cuello; en las extremidades inferiores y puede presentarse en formas profundas que simulan lesiones de eritema nudoso.

Esta es de las farmacodermias que presenta lesiones tanto cutáneas como en mucosas. En algunos pacientes pueden desarrollar lesiones en las conjuntivas o en la cavidad oral.

Clínicamente el diagnóstico diferencial es el Eritema Polimorfo, Eritema Nudoso, infección por Herpes virus en pacientes inmunodeprimidos y Pioderma Gangrenoso antes de la ulceración. Estas lesiones pueden durar días o inclusive semanas y lo normal es que curen sin dejar cicatriz. Es frecuente las recidivas hasta en el 50% de los casos una o dos semanas posterior a la curación. La duración promedio de las lesiones es de 7.5 días.

Las manifestaciones sistémicas incluyen la fiebre, artralgias, mialgias y conjuntivitis del 20 al 50 %. Las manifestaciones infrecuentes se encuentran la alveolitis neutrofílica, pleurésia, ostiomielitis esteril multifocal la hepatitis y meningitis aséptica⁴.

La patogenia de la enfermedad es desconocida, pero tal vez se deba a una reacción de hipersensibilidad. Las teorías originales sobre la patogenia de esta enfermedad mencionan que es una consecuencia de alguna vasculitis desarrollada por complejos inmunitarios, además de una alteración en la función de los neutrófilos, pero estos mecanismos propuestos no se han podido confirmar con métodos experimentales⁷.

La hipótesis más actual es sobre alteración local o sistémica de citocinas. Entre las cuales destacan la interleucina IL-5, IL-3, IL6, IL8, el FEC-G , FEC-GM y el interferón gamma²⁸.

Se le han atribuido a este síndrome el uso de trimetropim/sulfametoxazol, hidralazina, furosemide, minociclina y doxiciclina³¹.

Síndrome de DRESS

Es una reacción medicamentosa adversa idiosincrásica, que se inicia de manera aguda los dos primeros meses posteriores a la administración de un fármaco. Se caracteriza por la presencia de fiebre, afectación sistémica.

Este síndrome siempre tiene manifestaciones sistémicas; se caracteriza por la presencia de un exantema cutáneo, acompañado de fiebre y eosinofilia sérica.

Esta enfermedad es más frecuente en pacientes de raza negra, sobre todo cuando ingieren antiepilépticos³².

Lo más frecuente es que inicie de 2 a 6 semanas después del comienzo del empleo del fármaco, puede haber pródromos como fiebre y malestar general.

Las lesiones iniciales asemejan una erupción morbiliforme en la cabeza y en la cara anterior de tronco, con el tiempo puede evolucionar a una dermatitis exfoliativa/eritrodermia, sobre todo si se mantiene el fármaco. La lesión se vuelve infiltrada e indurada con acentuación edematosa de los folículos³³.

La fisiopatogénia no está clara pero se ha propuesto que altas dosis de N-acetilcisteína como la principal mediadora de esta toxicodermia. La N-acetilcisteína (que se encuentra en algunos de los anticonvulsivantes) es un precursor de glutatión, que es una molécula implicada en la vía de detoxificación de múltiples fármacos y además; tiene un efecto inmunomodulador al inhibir la producción de citocinas inflamatorias y la expresión de ICAM-1 en los queratinocitos. Los fármacos más comunes que desarrollan esta reacción cutánea son: difenilidantoína, carbamazepina, fenobarbital. Las lesiones predominan en tronco como maculas pápulas eritematovioláceas. En algunas ocasiones puede producir lesiones en mucosas³³.

Eritema pigmentado fijo

El eritema pigmentado fijo es una toxicodermia que se caracteriza por la aparición de máculas eritematosas redondas u ovals, de límites bien definidos algunas de ellas con color eritematoso. En casos severos pueden formar ampollas. Estas lesiones pueden ser únicas o múltiples y es frecuente que aparezcan cerca o sobre las mucosas.

Clínicamente algo distintivo de esta enfermedad es que las lesiones aparecen y desaparecen el mismo sitio. Como va avanzando el tiempo de evolución estas lesiones cambian su morfología, cambiando el aspecto de las lesiones a máculas hiperocrómicas azul-grisáceas¹⁵.

El 85 % de los casos se debe a la administración de trimetropim con sulfametoxazol. Hay un predominio femenino y se afectan tanto pacientes pediátricos como adultos¹⁷.

Las lesiones pueden ser asintomáticas o pueden ser dolorosas y muy pruriginosas al inicio. Pueden aparecer de 8 horas hasta semanas. Aparecen de forma rápida al estar expuestos nuevamente al fármaco sensibilizado. Afecta genitales, cara y manos, se caracteriza por la presencia de placas redondas, eritematosas y edematosas; que dejan una hiperpigmentación post inflamatoria³⁴.

En un estudio realizado en un periodo de tiempo de 1999 al 2010 encontraron que el 61% correspondían a pacientes del sexo masculino, con una relación hombres/mujeres de 1.6. El 48% de los pacientes tenía entre 21 y 40 años de edad. La ocupación más frecuente fue la de estudiantes en un 31%. La morfología que predominio fueron las máculas eritematosas en un 47%, la topografía afectada con mayor frecuencia fue en tronco en un 25%, seguida de extremidades inferiores en el 20%. La mayoría de los pacientes presento lesiones múltiples y el 31 % estuvo asociado a trimetropim con sulfametoxazol.

En cuanto a la fisiopatología se sabe que se debe a una reacción de hipersensibilidad tipo IV, se desconoce el por qué las lesiones, tienden a aparecer en los mismos sitios, se especula que se deba a que los linfocitos T CD8+, actúan como Linfocitos de memoria^{7,34},

Los fármacos más frecuentes son las sulfanamidas, antiinflamatorios no esteroideos, carbamazepina, piroxicam, pirazolonas, tetraciclinas y barbitúricos²⁰.

Dermatosis ampollosa lineal por IgA

Es una enfermedad ampollosa parecida a la Dermatitis Herpetiforme, pero que no se asocia a enteropatía al gluten, y tal y como su nombre lo indica, presenta depósitos lineares de IgA a lo largo de la membrana basal^{7,11}.

Esta enfermedad se presenta en cualquier edad y hay un ligero predominio femenino. Es la enfermedad ampollosa, que en la mayoría de los casos, es inducida por algún fármaco.

La incidencia anual es de 0.5 casos por millón de habitantes. Esta enfermedad está asociada a haplotipos HLA-B8, HLA-DR3 y HLA-DQw2³⁵.

La Dermatitis Ampollosa Lineal por IgA es una enfermedad muy heterogénea con varios cuadros clínicos. Clínicamente se manifiesta como múltiples vesículas o ampollas con disposición anular. Este tipo de reacción cutánea es infrecuente pero es característica de esta patología. Las lesiones pueden afectar palmas y manos y en algunos casos pueden ser muy extensas. Las manifestaciones sistémicas con las que se acompañan esta enfermedad se encuentran la fiebre y anorexia. Las mucosas se afectan muy a menudo, alrededor del 50% de los casos. Cuando las mucosas están afectadas, la mucosa oral es la principalmente involucrada, seguida de la mucosa ocular y en menor frecuencia la mucosa nasal, genital, laríngea o bronquial.

Las teorías que apoyan como los fármacos desencadenan esta enfermedad hablan que algunos fármacos que poseen el grupo tiol (SH) o contienen un enlace disulfuro en su estructura química. Estos fármacos al ser transformados por el organismo se producen sustancias activas que quizá funcionen como haptenos y desencadenen una respuesta autoinmunitaria. Hay formación de anticuerpos de tipo IgG, a algunos componentes de dichos fármacos. Esta presencia de anticuerpos se asocia a alelos de clase II HLA como DRB1*0402, DRB1* 1401, DQB1*0302^{11,28}.

Estadísticamente el fármaco más importante es la vancomicina seguido de captopril, amiadorona, interferón alfa, interferón gamma, piroxicam y diclofenaco.

Eritema Polimorfo

Esta entidad cutánea se encuentra entre las 5 primeras causas de reacciones cutáneas a fármacos¹⁵. La edad de los pacientes en el 50% de los casos es antes de los 20 años. Las lesiones evolucionan a lo largo de varios días, dichas lesiones pueden ser pruriginosas o dolorosas. Estas lesiones pueden formarse en 10 días. Inicia como una mácula que evoluciona a pápula y posteriormente vesículas. Las lesiones son de un color rojo mate. Son típicas las lesiones en tiro al blanco¹⁵.

Se pueden describir sensaciones de prurito o quemazón de las lesiones. La lesión primaria es una pápula redonda de color roja que se mantiene fija en la misma zona de la piel durante 7 días o más. Al menos algunas pápulas rojas evolucionan hasta formar la lesión en “diana”¹⁷.

La lesión en diana se caracteriza por las zonas concéntricas de distintos colores, con una zona central oscura o púrpura y otra exterior roja. Al cabo de unos días, en las lesiones en diana se suele desarrollar una ampolla o costra en la zona central. Algunas lesiones pueden tener tres zonas de color, un borde de color rojo, una zona media blanca y un centro oscuro, y se denominan lesiones “irisadas”. Las lesiones en diana prefieren extremidades superiores, aunque la erupción puede ser en todo el cuerpo¹⁵.

En las mucosas esta enfermedad puede ocasionar erosiones con formación de membranas de fibrina. En casos graves la inflamación es tan severa que impide la alimentación y la micción. Se ha podido observar el fenómeno de Koebner, en donde las lesiones en diana aparecen en las zonas de lesiones cutáneas previas, como arañazos

En la mayoría de los casos de eritema polimorfo, el episodio dura dos semanas y cura sin dejar secuelas. Excepto la sensación de quemazón y pinchazos en la piel puede persistir por más tiempo. Las personas que presentan esta dermatosis siguen una evolución sin complicaciones, aunque las recurrencias son la regla. La mayoría de las personas presentan recurrencia de la enfermedad al volver a ingerir el fármaco³⁶.

El diagnóstico diferencial normalmente se puede realizar con la Urticaria, Lupus Cutáneo Subagudo, Micosis Fungoide, Granuloma Anular y varias formas de vasculitis. En los pacientes pediátricos es común que médicos no dermatólogos la diagnostiquen erróneamente como erupción polimorfa lumínica o erupción primaveral juvenil³⁶.

Síndrome de Stevens-Johnson

En esta enfermedad las lesiones van a predominar en las mucosas de forma importante³⁷. Inicia con un exantema morbiliforme que rápidamente evoluciona a vesículas, ampollas y desprendimiento epidérmico, asociada a alta mortalidad. Las sulfonamidas, las cefalosporinas, el alopurinol, y los fármacos similares al piroxicam son los más implicados en esta patología³⁷.

Se desconoce la incidencia real de este síndrome, se estima que esta entidad puede afectar a 0.8 personas por cada millón de habitantes. La incidencia máxima es en la segunda década de la vida, la mayoría de los pacientes son pacientes pediátricos a diferencia de la necrolisis epidérmica tóxica donde predomina en adultos³⁸.

Un gran porcentaje de pacientes inicia en las etapas de primavera y verano, no hay predilección por raza ni sexo.

La mortalidad se acerca al 35 % cuando hay gran afectación cutánea y se complica con infecciones. Hay desprendimiento epidérmico en menos del 30% de la superficie corporal.

La mayoría de estos pacientes tienen un metabolismo anormal para eliminar al fármaco y se sabe que tienen una susceptibilidad genética asociada al HLA-B12³⁷. Esta enfermedad cutánea esta mediada por citocinas pro inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa, lo que produce necrosis de los queratinocitos. En estudios de inmunohistoquímica se ha demostrado el predominio de linfocitos T CD 8+ y macrófagos en el interior de la epidermis; así como predominio de linfocitos T CD 4+ en la dermis papilar. Los metabolitos reactivos de los fármacos actúan como haptenos y provocan una respuesta inmune³⁹.

Hay varias enzimas implicadas en la desintoxicación de los fármacos que podrían ser responsables, como es el caso de las encargadas de la acetilación y la hidroxilación. Una alteración enzimática en estos pacientes los sometería a un riesgo de desarrollar esta enfermedad³⁹.

En muy pocos pacientes se ha podido observar anticuerpos contra desmoplaquina I y II, los cuales podrían romper la cohesión entre los queratinocitos; estos anticuerpos quizá sean los responsables de la separación epidérmica.

El diagnostico diferencial es con el síndrome de superposición Necrolisis epidérmica tóxica/ Síndrome de Steven Johnson, la mayoría de los autores afirman que si la afectación predomina en mucosas se debe considerar Síndrome de Stevens-Johnson. Otros cuadros dermatológicos que podrían confundir esta entidad son la enfermedad de Kawasaki o el pénfigo paraneoplásico³⁷⁻³⁹.

Necrolisis Epidérmica Tóxica

Es una reacción cutánea adversa grave a un fármaco que se caracteriza por el desprendimiento de más del 30% de la superficie cutánea.

La enfermedad es consecuencia de la muerte celular extensa de los queratinocitos que da a lugar a una separación de grandes superficies de piel sobre todo en la unión dermoepidérmica, produciendo un aspecto de piel escaldada. Esta enfermedad está asociada a fiebre alta, dolor cutáneo extenso, ansiedad y astenia. La evolución es impredecible en la mayoría de los pacientes^{37,38}.

Es una enfermedad poco frecuentes tienen una incidencia anual de 0.4 a 1.2 casos por millón de personas. Afecta con mayor frecuencia al sexo femenino con una relación 1.5:1. La incidencia aumenta con la edad. A mayor edad mayor riesgo de presentar esta enfermedad.

Los grupos de riesgo son aquellos pacientes que son acetiladores lentos, los pacientes inmunocomprometidos como los pacientes infectados por el virus de VIH y pacientes con linfomas. Los pacientes portadores de VIH tienen un riesgo 100 veces mayor que la población general de presentar necrolisis epidérmica tóxica.

La tasa de mortalidad oscila entre el 25 al 50 % (promedio 30-35%) en los pacientes con necrolisis epidérmica tóxica³⁸.

Los fármacos que se asocian más a menudo a esta enfermedad son: alopurinol, penicilinas, tioacetazona, barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, lamotrigina, fenilbutazona, piroxicam, sulfadiazina y timetropim con sulfametoxazol.

La fisiopatogénia es desconocida hay algunas teorías, las más convincentes hablan sobre que estos pacientes tienen un deterioro de la capacidad para desintoxicar los metabolitos intermedios reactivos de los fármacos.

Se cree que estos metabolitos inician una respuesta inmune a un complejo antigénico formado por la reacción de tales metabolitos con algunos tejidos del huésped. Los linfocitos T CD8 + citotóxicos se ven precozmente durante el desarrollo de las lesiones cutáneas²⁰. Las citocinas importantes como la interleucina 6, el Factor de Necrosis Tumoral Alfa y el ligando Fas (FasL) también se encuentran en la epidermis afectada y son los responsables de desencadenar la enfermedad. En la mayoría de los pacientes existe un intervalo entre la ingesta del medicamento y el inicio de las lesiones en promedio de 1 a 3 semanas, lo que sugiere un periodo de sensibilización y confirma la función del sistema inmune en la patogenia de la enfermedad³⁷.

Gracias a los estudios realizados en muestras histológicas se conoce que también existe muerte celular masiva de los queratinocitos. La apoptosis de los queratinocitos es claramente el inicio de la necrosis epidérmica tóxica y es el principal signo morfológico claro del daño tisular.

En situaciones normales las células fagocíticas, eliminan de forma rápida y específica una célula apoptótica. En situaciones patológicas la apoptosis supera este mecanismo de "limpieza" por lo que la necrosis de estas células continúa siendo progresivamente mayor; las células apoptóticas cuando sufren daño liberan su contenido intracelular al exterior, desencadenando una importante respuesta inflamatoria. En pacientes con necrosis epidérmica tóxica la apoptosis de queratinocitos es masiva en cuestión de horas hay perdida de la cohesión de los queratinocitos adyacentes y la membrana basal, lo que ocasiona la viabilidad de toda la epidermis³⁹.

Algunas citocinas, sobre todo el factor de necrosis tumoral alfa pueden inducir apoptosis en los queratinocitos. Los queratinocitos expresan en su

superficies algunas proteínas como la proteína Fas que al unirse con otra proteína “ligando Fas” (CD95L), provoca rápidamente la apoptosis³⁹.

HALLAZGOS HISTOLÓGICOS DE LAS REACCIONES CUTÁNEAS A FÁRMACOS.

Las reacciones cutáneas a fármacos o toxicodermias constituyen el grupo más frecuentes de reacciones adversas a medicamentos y muestran una amplia variedad de características clínicas pudiendo mimetizar distintas dermatosis. Si bien cualquier medicamento puede, potencialmente causar una reacción adversa, algunos fármacos están más implicados que otros. Esta variabilidad a su vez traduce un espectro muy amplio de alteraciones histopatológicas que con frecuencia es calificado como no específico a pesar de lo cual y debido a la frecuencia y posible trascendencia del diagnóstico de las toxicodermias se encuentran entre las dermatosis más frecuentemente analizadas⁴⁰.

Los fármacos pueden inducir cualquier enfermedad inflamatoria cutánea. Además ninguna variedad histológica es específica de una erupción medicamentosa, con la excepción del eritema fijo pigmentario.

La mayoría de las publicaciones que realizan revisiones de los diferentes tipos de farmacodermias concluyen que el diagnóstico de las erupciones medicamentosas es difícil, pueden resultar equivoco y suelen requerir de la correlación clínico-patológica.

Algunas reacciones muestran hallazgos indistinguibles de los observados en las dermatosis genuinas de otra etiología (enfermedades ampollares, vasculitis, urticaria, foliculitis, paniculitis).

Aunque a primera vista la histopatología de las reacciones a fármacos parece inespecífica, existen algunos hallazgos repetidamente observados que resultan característicos⁴⁰.

Las claves generales de una erupción medicamentosa serían: el carácter agudo, la presencia de un infiltrado inflamatorio con daño dermoepidérmico, un infiltrado inflamatorio agudo con presencia de neutrófilos y eosinófilos, la combinación de diversas características histológicas de reacción en una misma biopsia y la presencia de focos de inflamación intensa junto a áreas de inflamación más discreta⁴⁰.

Exantema morbiliforme

Las erupciones exantemáticas, morbiliformes o máculopapulares constituyen las reacciones cutáneas adversas a fármacos más frecuente. Suponiendo el 95 % de todas las lesiones cutáneas por fármacos. Aunque sus características han sido consideradas como no específicas, los datos histológicos descritos con mayor frecuencia son la presencia de un marcado infiltrado inflamatorio perivascular de tipo linfocitario, y en la mayoría de las veces la epidermis no tiene alteraciones⁴⁰. Otros autores mencionan que además del infiltrado perivascular, se puede ver necrosis aislada de queratinocitos.

Recientemente Naim realizó una revisión de las características histopatológicas encontradas en las biopsias de piel en pacientes con exantemas por fármacos. Ellos analizaron los cambios de la epidermis, el tipo de infiltrado inflamatorio en dermis y los cambios vacuolares de la capa basal. Concluyendo que la acantosis leve, la espongirosis en el epitelio, degeneración vacuolar ya sea focal o continua de la capa basal, el infiltrado perivascular, la dilatación de los vasos capilares y el edema en dermis reticular son los datos histopatológicos más frecuentemente observados y sugestivos de exantema morbiliforme asociado a fármacos⁴¹.

El diagnóstico diferencial histopatológico se realiza con erupciones morbiliformes por virus, enfermedades del tejido conectivo, enfermedad injerto contra huésped, la urticaria y las reacciones alérgicas urticariformes de origen no medicamentoso⁴².

Los hallazgos que favorecen una erupción de origen viral incluirían a la presencia de vasculitis linfocítica, menor presencia de eosinófilos en el infiltrado inflamatorio y extravasación de eritrocitos⁴⁰. En el exantema morbiliforme por fármacos es más frecuente encontrar daños en la epidermis a diferencia del ocasionado por virus.

En las enfermedades de la colágena ya sea dermatomiositis o lupus eritematoso hay presencia de disqueratosis, atrofia epidérmica o hiperplasia, presencia de mucina en dermis y menor infiltrado de eosinófilos en la dermis⁴⁰.

En las biopsias de piel donde sólo se observe un infiltrado inflamatorio perivascular de predominio linfocitario es difícil hacer el diagnóstico, ya que este hallazgo es semejante a una gran posibilidad de afecciones cutáneas. La presencia de melanófagos, presencia de mucina, inflamación de anexos y presencia de células plasmáticas sirven para excluir al exantema morbiliforme por fármacos.

Urticaria y Angioedema

La histopatología de la urticaria y del angioedema se clasifica como una reacción de hipersensibilidad dérmica y se caracteriza por un infiltrado perivascular de linfocitos y eosinófilos. También en menor medida puede haber infiltrado de linfocitos y escasos eosinófilos entremezclados entre las fibras de colágeno. La densidad de las células inflamatorias suele ser escasa. El edema

entre las fibras de colágeno es en ocasiones, difícil de apreciar histológicamente, pero se puede inferir al observar la separación entre las fibras de colágena. La presencia de vasculitis excluye el diagnóstico de urticaria.

Los mastocitos que juegan un papel importante en la fisiopatogénia de esta enfermedad no están aumentados en número en las biopsias de piel. En una minoría de pacientes se ha descrito un variedad donde el escaso infiltrado inflamatorio es dominado por los neutrófilos pero no parece que tenga un significado para realizar el diagnóstico⁴¹.

La mayoría de las veces se requiere correlación clínico-patológica ya que varias enfermedades comparten las mismas características; por ejemplo la picadura por insectos tiene el mismo cuadro histológico. El diagnóstico diferencial histológico es con la Vasculitis Leucocitoclástica; pero en la urticaria no se observa extravasación de eritrocitos ni polvo nuclear en la dermis. No hay datos histológicos que ayuden a diferenciar entre una urticaria aguda de una crónica⁴³.

En las lesiones urticariformes hay un mayor infiltrado de neutrófilos en los vasos y hay afectación de la pared vascular⁴³.

Dermatitis Fototóxicidad y Fotoalergia

La dermatitis fotoalérgica: Los hallazgos histológicos de esta enfermedad son muy semejantes a una dermatitis alérgica de contacto; encontrando un infiltrado linfocitocitario perivascular acompañado con una cantidad variable de eosinófilos; también es común encontrar edema de la dermis papilar, espongiosis focal del epitelio con un moderado edema intracelular. Estos hallazgos son similares a los hallazgos de la fotodermatitis alérgica, pero en esta última el infiltrado inflamatorio es más superficial⁴⁰.

La histología de la dermatitis fototóxica es muy semejante a la de la dermatitis de contacto por irritante primario; donde se puede observar un infiltrado perivascular por neutrófilos, linfocitos e histiocitos. En el interior del epitelio se puede observar focos de espongiosis. En la dermatitis fototóxica inducida por fármacos el infiltrado inflamatorio es superficial y profundo, en la dermatitis de contacto por irritante, el infiltrado inflamatorio sólo es superficial⁴¹.

Un mismo fármaco puede producir reacciones fotoalérgicas y reacciones fototóxicas y en algunas ocasiones dichas lesiones pueden coexistir^{25,26}.

Vasculitis causada por fármacos

La histología de la vasculitis por fármacos es clásicamente una vasculitis leucocitoclástica. Donde vamos a encontrar la presencia de necrosis fibrinoide asociado a un infiltrado inflamatorio perivascular por numerosos neutrófilos y abundante polvo nuclear o leucocitoclasia. En ocasiones hay un número variable de células mononucleares y eosinófilos.

En las lesiones recientes el polvo nuclear está asociado a un infiltrado perivascular por neutrófilos pero no se aprecia depósitos fibrinoides. La presencia de depósitos fibrinoides es el dato más importante para realizar el diagnóstico de vasculitis.

Otros datos importantes que se encuentran en la vasculitis leucocitoclástica son extravasación de eritrocitos, edema de las fibras de colágeno, infiltrado dérmico por neutrófilos asociado a cariorrexis⁴⁰.

Los datos histopatológicos que podrían diferenciar una vasculitis por fármacos, de las que son causados por otras etiologías, es la severidad, en las vasculitis por fármacos hay una mayor oclusión de los capilares.

El diagnóstico diferencial histopatológico más importante es con el Síndrome de Sweet, pero en esta última entidad el infiltrado predomina en la dermis, los vasos capilares presentan o no presentan depósitos fibrinoides⁴¹.

En las lesiones severas se puede apreciar vesículas intraepidérmicas o sub epidérmicas asociado a necrosis de la epidermis.

Pustulosis exantemática aguda generalizada

Esta rara erupción de origen medicamentoso frecuentemente plantea problemas de diagnóstico diferencial con psoriasis pustulosa.

Histopatológicamente las lesiones de la pustulosis aguda generalizada exantemática muestran, al igual que la psoriasis, presentan pústulas espongiiformes, intraepidérmicas o subcórneas ricas en neutrófilos con la presencia ocasional de eosinófilos y algunas células acantolíticas. Con relativa frecuencia en esta condición se asocia con espongiosis, así como presencia de queratinocitos necróticos aislados, frecuente daño de la basal y la presencia de un infiltrado masivo de neutrófilos de los acrosiringios⁴⁰.

A diferencia de la psoriasis, en la pustulosis exantemática, la paraqueratosis y otras características como la elongación de las crestas interpapilares, el adelgazamiento supra papilar y la dilatación y tortuosidad de los capilares están ausentes⁴¹.

En la dermis se observa un infiltrado perivascular e intersticial de tipo mixto, con presencia de neutrófilos y eosinófilos, que a veces se extienden a la dermis reticular. La presencia de extravasación de eritrocitos, leucocitoclasia y la presencia de vasculitis sugieren más una pustulosis exantemática aguda generalizada.

Hay otras enfermedades donde se puede observar pustulas subcórneas como el impétigo ampolloso, síndrome de la piel escaldada por *Staphylococcus*, pénfigo foliáceo, pénfigo por IgA⁴⁴. En el impétigo al realizar tinciones de Gram a veces es posible encontrar colonias de bacterias. En síndrome de la piel escaldada por *Staphylococcus* se presenta de forma casi exclusiva en los niños y clínicamente son muy diferentes, hay presencia de ampollas flácidas con grandes áreas de piel denudada. En diagnóstico diferencial con otras enfermedades ampollas es fácil ya que en la pustulosis no hay presencia de células acantolíticas⁴⁴.

Síndrome de DRESS

Los datos histopatológicos del síndrome de DRESS, no son característicos, lo más frecuente es la presencia de espongiosis marcada en la epidermis. En la dermis superficial hay presencia de un infiltrado linfocítico, acompañado de escasos eosinófilos. En un estudio que se realizó en 27 pacientes del Hospital Universitario de Japón. De todos los pacientes que cumplían con criterios clínicos para esta entidad se demostró que en el 87.5% de las biopsias observadas, el dato más común fue una marcado infiltrado inflamatorio perivascular. En el 50% de los casos presentaban eosinófilos en el infiltrado inflamatorio³². En las etapas iniciales donde solo se aprecia un Exantema Morbiliforme se observa exocitosis de linfocitos y degeneración focal de la capa basal³³.

Síndrome de Sweet

Los cambios son más característicos cuando se realiza una biopsia de piel de lesiones bien desarrolladas. La histopatología muestra un marcado infiltrado difuso por neutrófilos, acompañado de un marcado edema en la dermis papilar^{31,40}. En el interior de dicho infiltrado también se pueden encontrar otras células inflamatorias como linfocitos, eosinófilos y macrófagos. La presencia de células plasmáticas en las biopsias de piel, descartan la posibilidad de este síndrome. En lesiones tardías es posible encontrar una vasculitis leucocitoclásica pero no es tan evidente como en una vasculitis de pequeños vasos. En la vasculitis no hay infiltrado de neutrófilos en la dermis. El edema tan importante de la dermis puede provocar la presencia de una ampolla subepidérmica⁴⁰.

Hay variantes histológicas en el síndrome de Sweet. Como es la variedad “histiocitoide” donde predomina la presencia de histiocitos en la dermis, pero también debe haber presencia de neutrófilos⁴⁵.

Eritema pigmentado fijo.

El dato histológico del eritema pigmentado fijo, es la presencia de una marcada degeneración vacuolar de la capa basal, disqueratosis y presencia de melanófagos. Además se observa un infiltrado perivascular e intersticial constituido por linfocitos tanto en la dermis papilar como en la dermis media^{40,41}. En las etapas iniciales lo más característico es el infiltrado por linfocitos y escasos histiocitos en la dermis papilar; sobre todo si la biopsia se toma en los primeros días. Posteriormente cuando está establecida la lesión lo más característico es la degeneración o vacuolización de la capa basal y en algunos casos se pueden

formar ampollas subepidérmicas. Para finalizar en las lesiones tardías es probable encontrar incontinencia de pigmento³⁴.

Dermatosis ampollosa lineal por IgA

El examen histológico de las lesiones de esta enfermedad muestra la presencia de vesículas subepidérmicas que contienen abundantes neutrófilos en su interior. En algunas áreas es posible observar polvo nuclear, este dato es el más importante que se asocia a los casos desencadenados por fármacos⁴⁰.

En algunas otras biopsias de piel, además del infiltrado por neutrófilos se observa escasos eosinófilos acompañantes.

A veces es difícil diferenciarlo entre un penfigoide ampoloso pero en la dermatosis ampollosa por IgA hay presencia de neutrófilos a lo largo de la unión dermoepidérmica y pueden formar microabscesos papilares idénticos a los que se observa en la dermatitis herpetiforme.

El examen de inmunofluorescencia directa se debe realizar de la piel perilesional. Se observa depósitos lineales de IgA a lo largo de la membrana basal. Con o sin presencia de depósitos de complemento.

Si se realiza inmunofluorescencia indirecta es posible encontrar en el 50% de los pacientes, anticuerpos séricos contra la membrana basal dermoepidérmica. Los títulos de estos autoanticuerpos son casi siempre bajos. La sensibilidad y los títulos de anticuerpos aumentan si se utiliza como sustrato piel humana sana separada con cloruro de sodio⁴¹. Los anticuerpos en el 80% de los casos se unen a la parte epidérmica (techo) de la ampolla, mientras que el otro 20 % se encontrara de forma difusa en la dermis⁴¹.

Síndrome de Stevens-Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica

La Necrolisis Epidérmica Tóxica y el Síndrome de Stevens- es un espectro que en muchas ocasiones se sobreponen. Lo característico de estas dos entidades es la degeneración, la necrosis cutánea y el desprendimiento de la piel.

Cuando el padecimiento afecta sólo el 10 % de la superficie cutánea se clasifica como síndrome de Stevens-Johnson y si afecta del 30% o más se clasifica como Necrolisis Epidérmica Tóxica. El diagnóstico histopatológico es necesario para confirmar el diagnóstico.

En el síndrome de Stevens-Johnson se observa un marcado infiltrado inflamatorio en la unión dermoepidérmica, degeneración focal de la capa basal, discreta espongirosis epidérmica y en algunas áreas se aprecia exocitosis de linfocitos a la epidermis,

En la Necrolisis EpidérmicaTtóxica vamos a encontrar necrosis de todo el espesor de la epidermis con presencia de una ampolla subepidérmica. En las lesiones precoces existe cierta necrosis celular individual, un infiltrado por linfocitos rodeando a las glándulas y presencia de necrosis del epitelio glandular³⁷.

Recientemente el autor Valleyrie-Allanore y sus colaboradores del hospital Universitario Henri Mondor en Paris Francia; realizaron un estudio de 108 pacientes con diagnóstico de Necrólisis Epidérmica Tóxica y Síndrome de Stevens-Johnson, ellos evaluaron las características histopatológicas y la severidad de la enfermedad usando la escala (ESCORTEN). Ellos encontraron que había una mortalidad en el 21% de los pacientes en conjunto las dos enfermedades. Los autores encontraron necrosis de todo el epitelio en el 53 % de los pacientes⁴⁶. El extenso infiltrado inflamatorio en dermis está asociado con la

severidad de la enfermedad. En el 18.5% de las biopsias donde se apreció necrosis total de la epidermis, también presentaba un infiltrado marcado en la dermis. El infiltrado inflamatorio no se relacionaba con la mortalidad, la severidad de la escala SCORTEN, ni con los días de hospitalización de los pacientes⁴⁶. La necrosis total de la epidermis si se asocia con un aumento en la mortalidad de los pacientes, la mortalidad es de 32% comparada con 11.4% de la mortalidad en las biopsias con necrosis parcial de la epidermis⁴⁶.

CAPÍTULO 2.

DESARROLLO DEL ESTUDIO

Planteamiento del problema

El abordaje de las reacciones adversas a fármacos incluye aspectos clínicos, epidemiológicos e histopatológicos fundamentalmente. Al momento no hay una clasificación vigente de las mismas y una correcta categorización de los mecanismos fisiopatológicos que ocasionen las diversas manifestaciones para poder diseñar estrategias terapéuticas adecuadas.

Es menester conocer cuál es la frecuencia de presentación y cuáles son los hallazgos clínicos e histopatológicos de las reacciones cutáneas a fármacos en el servicio de Dermatopatología que permita una clasificación moderna, adecuada y vigente, aplicable al avance de la Dermatopatología y de la terapéutica cutánea.

Justificación

Las reacciones cutáneas a fármacos se observa en el 0.1 a 1% de los efectos adversos a fármacos. Hasta el 2% de las reacciones cutáneas a fármacos se pueden considerar como graves.

En muchas ocasiones no se puede determinar el fármaco responsable de las manifestaciones cutáneas que producen los medicamentos.

Hasta la fecha hay pocos estudios a nivel histopatológico que ayuden a diferenciar y correlacionar los diferentes tipos de reacciones cutáneas a fármacos.

El establecer un marco de abordaje adecuado en la categorización y en la clasificación histopatológica de las reacciones adversas a fármacos en piel redundará en una mejor comprensión de los fenómenos fisiopatogénicos implicados y de la dinámica microscópica de la piel involucrada en una reacción de esta etiología

Hipótesis

Existen hallazgos histopatológicos en la biopsia de la piel en un paciente afectado por una reacción adversa a fármacos, que pueden favorecer la clasificación de los mismos tomando en cuenta su fisiopatogenia, y se pueden establecer cuadros de características microscópicas muy constantes, dependiendo del tipo de fármacos , por lo que al realizar este abordaje de las características microscópicas, se podrán establecer niveles de severidad y de categorización en etiopatogenia, que permitan establecer criterios de diagnóstico microscópico que integren la evaluación clínica y terapéutica.

OBJETIVOS

A. Objetivo principal

Evaluar las características dermatopatológicas de las reacciones cutáneas a fármacos que se presentan con mayor frecuencia en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México Dr. Eduardo Liceaga, estableciendo grupos de severidad y categorización en base a los mecanismos fisiopatogénicos implicados.

B. Objetivos secundarios

- Establecer los datos específicos microscópicos por grupo de fármacos implicados en la reacción adversa cutánea
- Elaborar un esquema de abordaje en la configuración diagnóstica dermatopatológica al evaluar un caso de reacción adversa a fármacos en piel

Metodología

Tipo y diseño del estudio

Estudio descriptivo, observacional, retrospectivo y transversal

Universo de Trabajo: Archivos y laminillas pertenecientes al Servicio de Dermatopatología, del Hospital General de México, con los diagnósticos seleccionados de las diversas reacciones cutáneas adversas a fármacos con sus diferentes cuadros de presentación.

Los casos corresponden al periodo de 1 de Enero 2007 a 31 de Diciembre del 2012.

Población y tamaño de la muestra

- Siendo el presente estudio una serie de casos con incidencia baja se incluyeron todos los casos de reacciones cutáneas a fármacos que se les haya realizado biopsia de piel y se hayan enviado a estudio histopatológico al servicio de Dermatopatología del Hospital general de México.
- Características de los casos: Reportes de histopatología, laminillas y datos clínicos de pacientes sometidos a biopsia de lesiones sospechosas de reacciones cutáneas a fármacos que fueron recibidos en el Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México.
- Pacientes sin división etaria, ni exclusión por sexo.

Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.-

- Se incluyeron todos los reportes y laminillas con diagnósticos histopatológico compatibles con los diferentes cuadros correspondientes a reacciones cutáneas adversas a fármacos descritos en la literatura.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.-

- Casos en los que no se especifique el fármaco administrado a los pacientes.

Definición de las variables

VARIABLES INDEPENDIENTES

- Diagnóstico de reacciones cutáneas adversa fármacos.

VARIABLES DEPENDIENTES

- Edad
- Sexo
- Sitio anatómico afectado
- Características histopatológicas de la epidermis
 - Ortoqueratosis laminar
 - Ortoqueratosis compacta
 - Ortoqueratosis en red de canasta
 - Hiperqueratosis laminar
 - Ortoqueratosis compacta
 - Ortoqueratosis en red de canasta
 - Acantosis leve
 - Acantosis moderada
 - Acantosis marcada
 - Hiperpigmentación homogénea de la capa basal
 - Hiperpigmentación focal de la capa basal.
 - Espongiosis
 - Exocitosis
 - Vesícula intraepidérmica
 - Vesícula supra basal
 - Vesícula subepidérmica
- Características histopatológicas de la dermis

- Edema entre las fibras de colágeno
- Infiltrado en banda
- Infiltrado perivascular
- Infiltrado granulomatoso
- Infiltrado difuso
- Vasculitis leucocitoclastica
- Vasculitis linfocítica
- Presencia de Linfocitos
- Presencia de Eosnófilos
- Presencia de Histiocito
- Presencia de Melanófagos
- Presencia de célula plasmática.

OTRAS VARIABLES

- Polifarmacia
- Días de evolución

Definición operacional de las variables

Variable 1: Edad

Categoría: cuantitativa, continua. Escala de medición: nominal

Variable independiente

Variable 2: Sexo

Categoría: Cualitativa, dicotómica. Variable independiente.

Variable 3: Ortoqueratosis laminar

Categoría: Cualitativa, dicotómica. Variable independiente

Variable 4: Ortoqueratosis compacta

Categoría: Cualitativa, dicotómica. Variable independiente

Variable 5: Ortoqueratosis en red de canasta

Categoría: Cualitativa, dicotómica. Variable independiente

Variable 6: Hiperqueratosis laminar

Categoría: Cualitativa, dicotómica. Variable independiente

Variable 7: Hiperqueratosis compacta

Categoría: Cualitativa, dicotómica. Variable independiente

Variable 8 : Hiperqueratosis en red de canasta

Categoría: Cualitativa, dicotómica. Variable independiente

Variable 9 Acantosis leve

Categoría: Cualitativa, dicotómica. Variable independiente

Variable 10: Acantosis moderada

Categoría: Cualitativa, dicotómica. Variable independiente

Variable 11: Acantosis marcada

Categoría: Cualitativa, dicotómica. Variable independiente

Variable12: Hiperpigmentación homogénea de la capa basal

Categoría: Cualitativa, dicotómica. Variable independiente

Variable 13: Hiperpigmentación focal de la capa basal.

Categoría: Cualitativa, dicotómica. Variable independiente

Variable 14: Espongiosis

Categoría: Cualitativa, dicotómica. Variable independiente

Variable 15: Exocitosis

Categoría: Cualitativa, dicotómica. Variable independiente

Variable 16: Vesícula intraepidérmica

Categoría: Cualitativa, dicotómica. Variable independiente

Variable 17: Vesícula supra basal

Categoría: Cualitativa, dicotómica. Variable independiente

Variable 18: Vesícula subepidérmica

Categoría: Cualitativa, dicotómica. Variable independiente

Variable 19: Edema entre las fibras de colágeno

Categoría: Cualitativa, dicotómica. Variable independiente

Variable 20: Infiltrado en banda

Categoría: Cualitativa, dicotómica. Variable independiente

Variable 21: Infiltrado perivascular

Categoría: Cualitativa, dicotómica. Variable independiente

Variable 22: Infiltrado difuso

Categoría: Cualitativa, dicotómica. Variable independiente

Variable 23: Infiltrado granulomatoso

Categoría: Cualitativa, dicotómica. Variable independiente

Variable 24: Vasculitis leucocitoclástica

Categoría: Cualitativa, dicotómica. Variable independiente

Variable 25: Vasculitis linfocítica

Categoría: Cualitativa, dicotómica. Variable independiente

Variable 26: Presencia de Linfocitos

Categoría: Cualitativa, dicotómica. Variable independiente

Variable 27: Presencia de Eosinófilos

Categoría: Cualitativa, dicotómica. Variable independiente

Variable 28: Presencia de Histiocito

Categoría: Cualitativa, dicotómica. Variable independiente

Variable 29: Presencia de Melanófagos

Categoría: Cualitativa, dicotómica. Variable independiente

Variable 30: Presencia de célula plasmática.

Categoría: Cualitativa, dicotómica. Variable independiente

Variable 31: Topografía anatómica de la reacción cutánea a fármacos

Categoría: variable nominal, cualitativa

Variable 32: Días de evolución:

Categoría: Cuantitativa, continua. Escala de medición: nominal

Variable independiente

Variable 33: Fármaco responsable:

Categoría: variable nominal, cualitativa.

Categoría: Cualitativa, dicotómica, Variable independiente

Variable 34: Polifarmacia:

Cualitativa, dicotómica. Variable independiente

Procedimiento

- Límite en tiempo de la investigación: De marzo del 2013 a junio del mismo.
- Se realizó búsqueda intencionada en los archivos del Servicio de Dermatopatología del Hospital General de México, de los casos reportados como farmacodermias.
- Se recolectaron datos clínicos respecto a edad, sexo, condiciones relacionadas, patologías subyacentes, morfología, topografía, número, de las lesiones evaluadas, así como diagnósticos finales, variantes de los mismos y hallazgos específicos.

Variables a evaluar en las biopsias de piel en los pacientes con
Reacciones cutáneas adversas a fármacos.

EPIDERMIS	DERMIS
Ortoqueratosis laminar	Edema entre las fibras de colágeno
Ortoqueratosis compacta	Infiltrado en banda
Ortoqueratosis en red de canasta	Infiltrado perivascular
Hiperqueratosis laminar	Infiltrado granulomatosa
Ortoqueratosis compacta	Infiltrado difusa
Ortoqueratosis en red de canasta	Vasculitis leucocitoclástica
Acantosis leve	Vasculitis linfocítica
Acantosis moderada	Presencia de Linfocitos
Acantosis marcada	Presencia de Eosinófilos
Hiperpigmentación homogénea	Presencia de Histiocito
Hiperpigmentación focal de la capa basal.	Presencia de Melanófagos
Espongiosis	Presencia de célula plasmática.
Exocitosis	
Vesícula intraepidérmica	
Vesícula supra basal	
Vesícula subepidérmica	

Cronograma de actividades

Mes/actividad	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio
Búsqueda bloques y laminillas/ obtención datos clínicos	*					
Análisis histopatológico		*	*			
Análisis estadístico				*	*	
Entrega de protocolo						*

Análisis estadístico

- Métodos estadísticos.- Estadística descriptiva. Medidas de tendencia central, moda, media y mediana. Gráficos de frecuencia por aspectos individuales con análisis de incidencia/frecuencia. Tabulaciones y cuadros representativos de hallazgos. Para la estadística descriptiva se utilizó medidas de tendencia central y dispersión así como frecuencias simples y porcentajes, presentando los resultados con histogramas con curva de normalidad y tablas.

Aspectos éticos y de bioseguridad

- Dado el diseño retrospectivo del estudio y pese a ser longitudinal, en ningún momento se realizarán intervenciones terapéuticas en los pacientes involucrados que pongan en peligro su integridad o dañen sus personas en física o moral.
- Siendo la presente una investigación que implica la evaluación de condiciones dermatológicas en seres humanos, se ha procurado que todos los procedimientos de evaluación de las condiciones cutáneas se apegue a las normas éticas que corresponden tanto a la Declaración de Helsinki de 1975 con modificaciones del 1993 y a la Ley General de Salud en México.

Relevancia y expectativas

El presente estudio es único ya que en nuestro país no existen reportes que remarquen las diferencias histopatológicas entre las diferentes variantes de reacciones cutáneas que orienten al dermatopatólogo hacia una u otra entidad.

Recursos disponibles

Recursos existentes en el Servicio de Dermatopatología

Recursos humanos y físicos

- Los investigadores para la recolección de los datos de los archivos y laminillas correspondientes.
- Archivos de reportes de estudio histopatológico, laminillas y bloques titulares de parafina correspondientes a los casos seleccionados del departamento de Dermatopatología del Hospital General de México, SS.
- Microscopios de luz binoculares Carl Zeiss (Presentes en el Servicio)
- Fotomicroscopio Axiophot 2 Carl Zeiss. (Presentes en el Servicio)

Recursos a solicitados

- No se requirieron recursos económicos para este estudio.

CAPÍTULO 3.
RESULTADOS

RESULTADOS

GENERALIDADES

El presente estudio se realizó en el periodo comprendido del 1º de Enero del 2007 al 31 de diciembre del 2011.

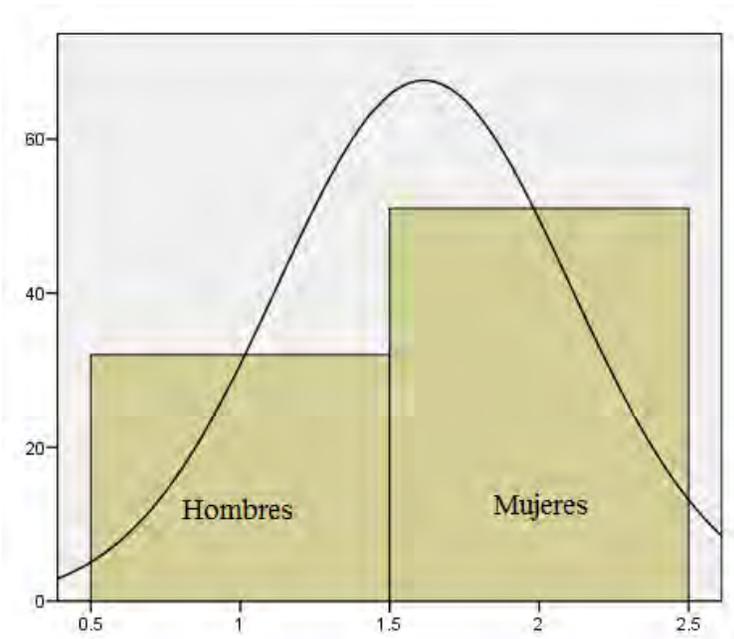
En el servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” se recibieron un total 11,313 biopsias de las cuales se reportaron 83 casos de reacciones cutáneas a fármacos. Lo cual corresponde al 0.73 % del total de las biopsias recibidas.

De 83 pacientes incluidos en el estudio 51 (61.4%) fueron del sexo femenino y 32 (38.6%) fueron del sexo masculino. Datos que se resumen en la Tabla 1 y Gráficas 2 y 3.

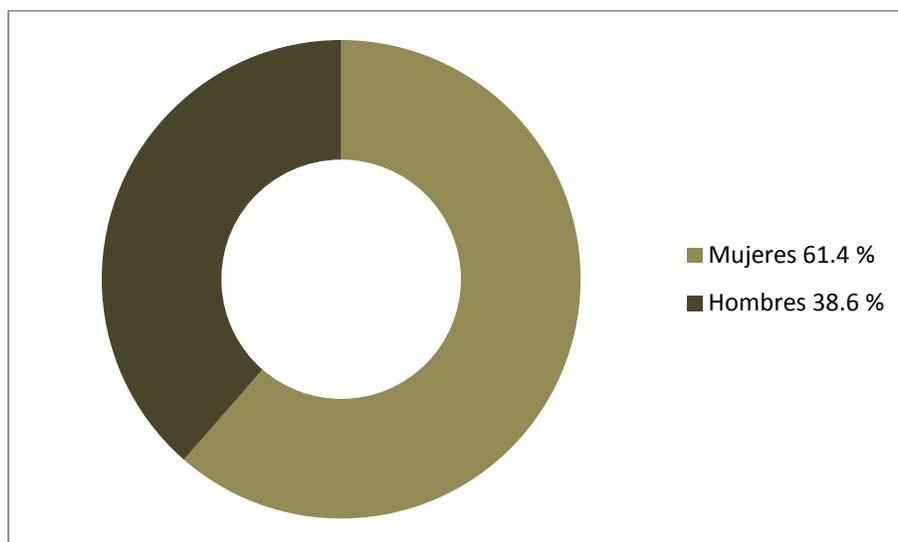
SEXO

	Frecuencia	Porcentaje %
Femenino	51	61.4 %
Masculino	32	38.6 %
Total	83	100 %

Tabla 1. Distribución por género.



Grafica 1. Distribución de frecuencia por Género



Grafica 2. Porcentaje de género.

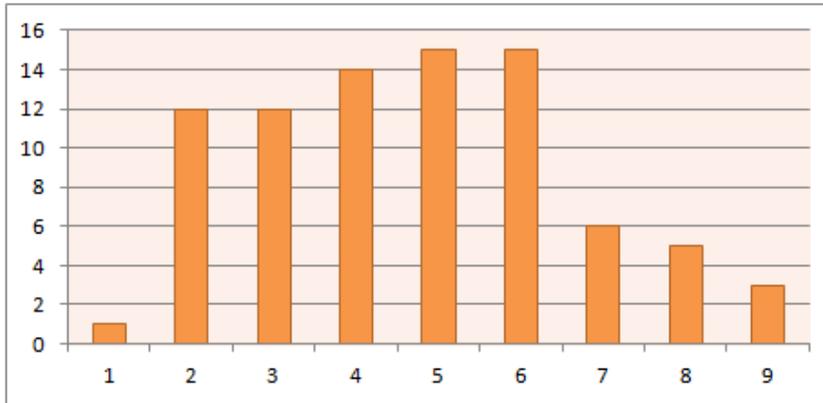
El rango de edad fue de 5 a 87 años y la edad media de los pacientes fue de 43 años.

El porcentaje mayor de pacientes se encuentran entre la edad de 41 a 50 años.

Como se muestran en las siguiente Tabla. 2 y Grafica 3.

Grupo	Rango de edad	Número de pacientes	Porcentaje
1	0 a 10	1	1.2%
2	11 a 20	12	14.4%
3	21 a 30	12	14.4 %
4	21 a 40	14	16.8
5	41 a 50	15	18%
6	51 a 60	15	18%
7	61 a 70	6	7.2%
8	71 a 80	5	6%
9	81 a 90	3	3.6%

Tabla 2. Distribución de pacientes por grupo de edad.



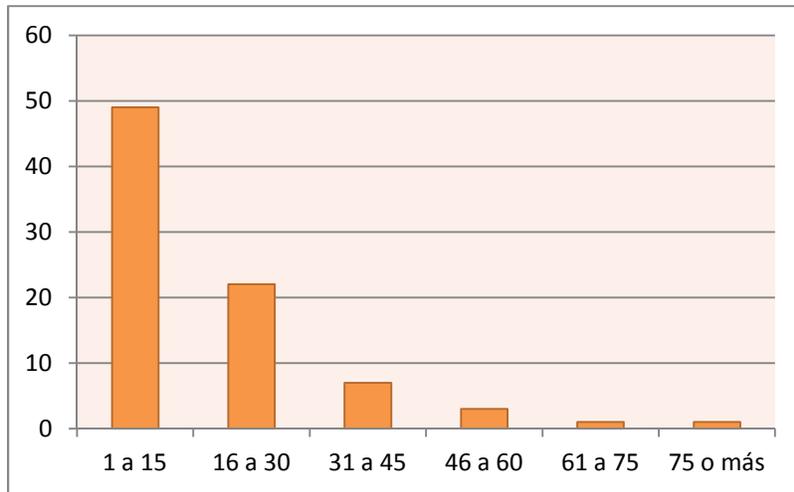
Grupo	Rango de edad
1	0-10 años
2	11-20 años
3	21-30 años
4	31-40 años
5	41-50 años
6	51-60 años
7	61-70 años
8	71-80 años
9	81-90 años

Grafica 3. Frecuencia de edad por grupo.

El promedio de la evolución entre la ingesta del fármaco y el desarrollo de la dermatosis fue 18 días (con un rango de 2 a 90 días). Como se describen en la siguiente Tabla 3 y Gráfica 4.

Evolución de días	Casos	Porcentaje
1 a 15	49	59%
16 a 30	22	26%
31 a 45	7	8.4%
46 a 60	3	12.6%
61 a 75	1	1.2%
75 o más	1	1.2%

Tabla 3. Número de casos



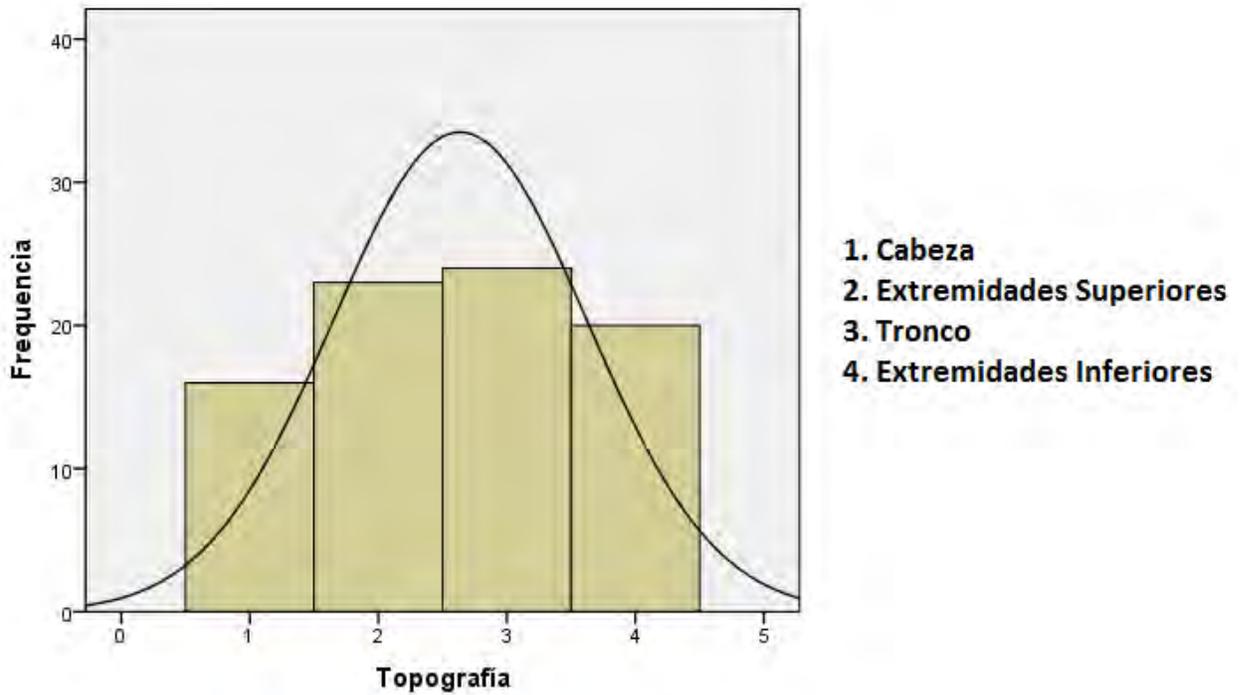
Grafica 4. Número de casos agrupados por tiempo de evolución.

DATOS CLÍNICOS

En cuanto a la topografía, las lesiones se presentaron en el tronco en el 28.9% de los casos, extremidades superiores 27.7%, extremidades inferiores 24.1% y en la cabeza el 19.3% del total de los casos. Concluyendo que el tronco es el sitio anatómico con mayor afectación de las reacciones cutáneas por fármacos. A continuación se resumen en la tabla 4 y Gráfica 5.

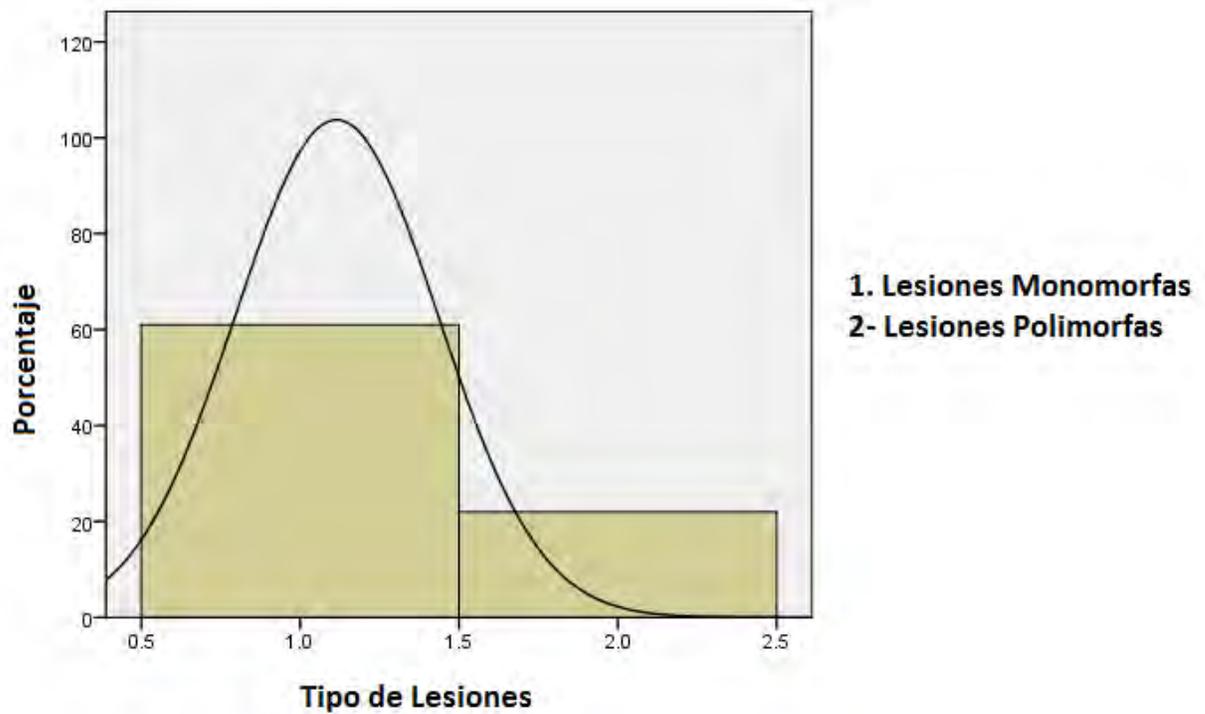
Sitio anatómico	Casos	Porcentaje
Cabeza	16	19.35
Extremidades Superiores	23	27.7%
Tronco	24	28.9%
Extremidades Inferiores	20	24.1%

Tabla 4. Localización de lesiones en los diferentes segmentos del cuerpo.



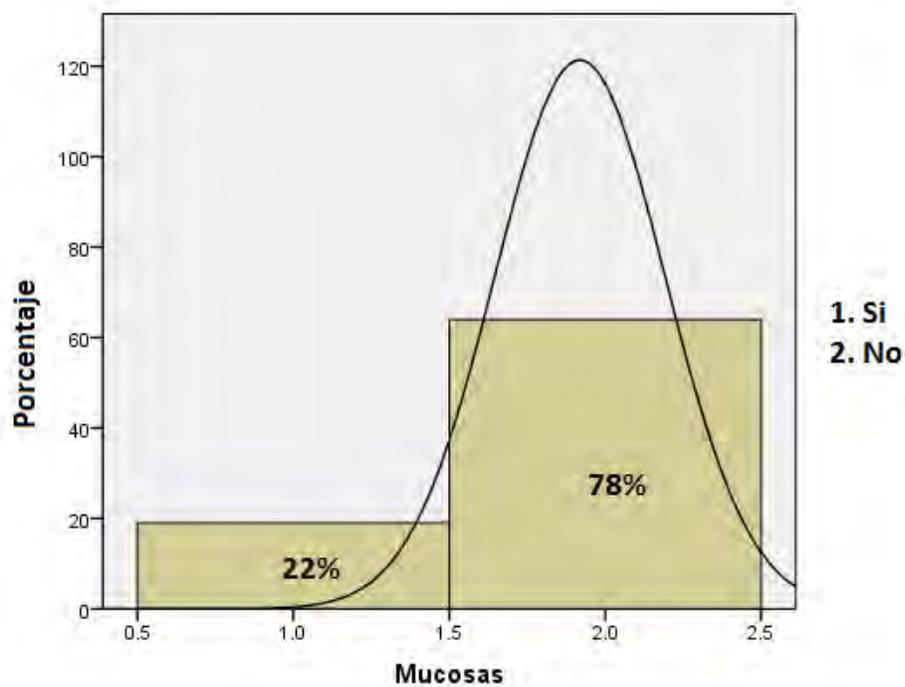
Grafica 5. Distribución de segmentos afectados.

Las características clínicas son importantes para el diagnóstico de las farmacodermias. El 73.5% de los pacientes presentó lesiones monomorfas en comparación al 26.5% que presentó dermatosis polimorfas. Como se muestra en la Gráfica 6.



Grafica 6. Distribución del tipo de dermatosis.

Las mucosas se afectaron en 19 pacientes equivalente al 22%. Estos datos se representan en la siguiente Grafica 7.



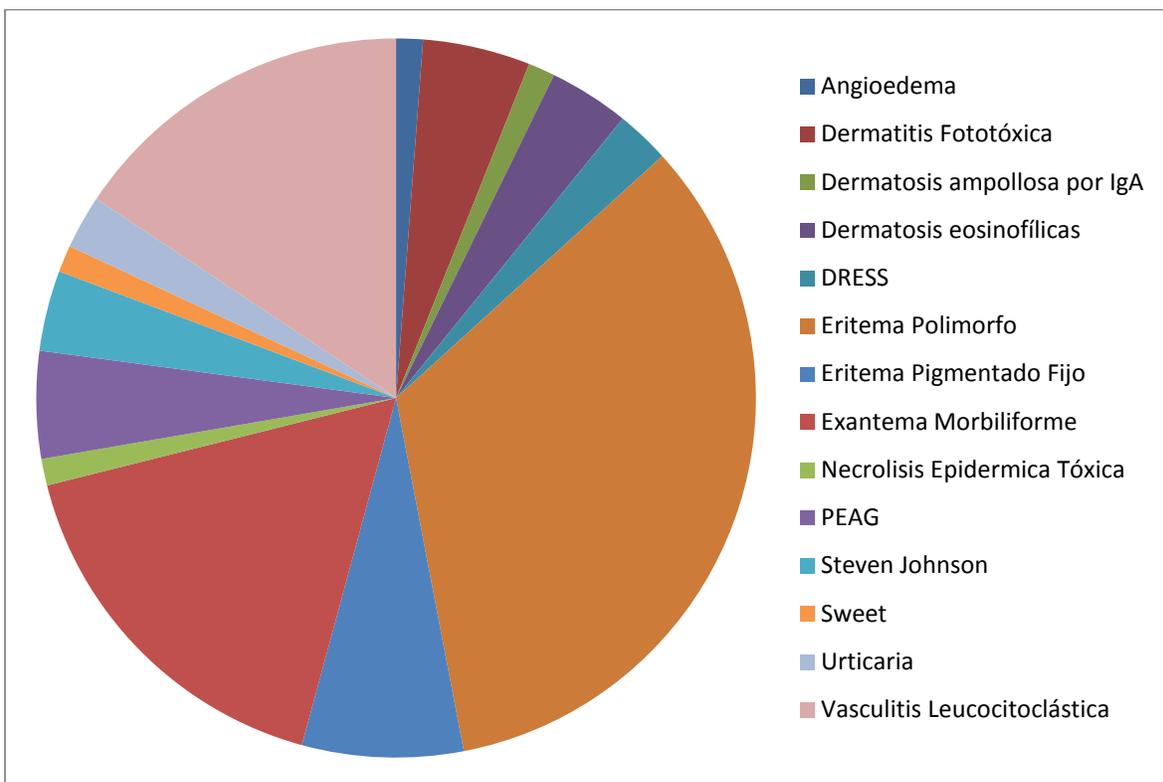
Gráfica 7. Porcentaje de Pacientes con afectación de mucosas

En este estudio se encontraron 14 patologías de reacciones cutáneas adversas a fármacos, siendo el eritema polimorfo y el exantema morbiliforme las más comunes, juntas aportan el 50.6 % de las farmacodermias.

Las enfermedades con menor número de casos fueron la dermatosis ampollosa por IgA y la necrolisis epidérmica tóxica.

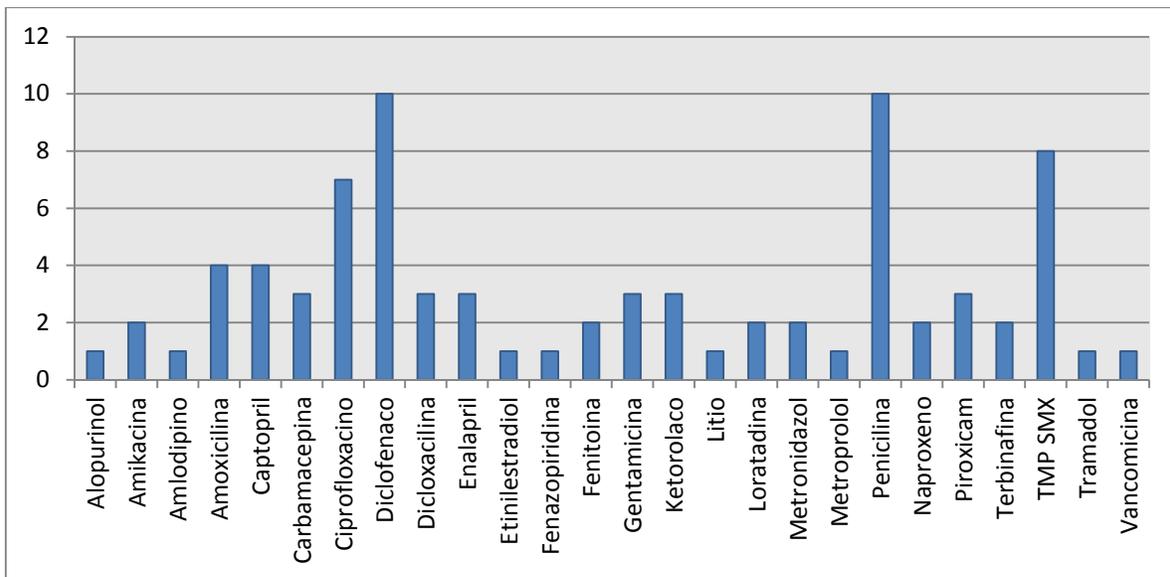
Enfermedad	Número de casos	Porcentaje
Eritema Polimorfo	28	33.7 %
Exantema Morbiliforme	14	16.9 %
Vasculitis Leucocitoclástica	13	15.7 %
Eritema Pigmentado Fijo	6	7.2 %
Dermatitis Fototóxica	4	4.8 %
PEAG	4	4.8 %
Steven Johnson	3	3.6 %
Dermatosis eosinofílicas	3	3.6 %
Urticaria	2	2.4 %
DRESS	2	2.4 %
Angioedema	1	1.2 %
Sweet	1	1.2 %
Dermatosis ampollosa por IgA	1	1.2 %
Necrosis Epidérmica tóxica	1	1.2 %

Tabla 5. Variantes de reacciones cutáneas a fármacos.



Grafica 8. Porcentaje de las reacciones cutáneas adversas a fármacos.

Son 26 fármacos, los responsables de las diferentes tipos de farmacodermias. La penicilina y el diclofenaco son los fármacos con un mayor número de casos, ambos con 10 casos cada uno; en conjunto son responsables de un 24% de los medicamentos inductores de farmacodermias. Datos que se resumen en la siguiente tabla 6 y grafica 9.



Grafica 9. Fármacos responsables de farmacodermias.

Fármaco	Casos	Porcentaje
Penicilina	10	12 %
Diclofenaco	10	12 %
TMP SMX	8	9.6 %
Ciprofloxacino	7	8.4 %
Captopril	4	4.8 %
Amoxicilina	4	4.8 %
Carbamacepina	3	3.6 %
Dicloxacilina	3	3.6 %
Gentamicina	3	3.6 %
Ketorolaco	3	3.6 %
Enalapril	3	3.6 %
Piroxicam	3	3.6 %
Amikacina	2	2.4 %
Metronidazol	2	2.4 %
Naproxeno	2	2.4 %
Loratadina	2	2.4 %
Fenitoina	2	2.4 %
Terbinafina	2	2.4 %
Amlodipino	1	1.2 %
Fenazopiridina	1	1.2 %
Metroprolol	1	1.2 %
Tramadol	1	1.2 %
Litio	1	1.2 %
Vancomicina	1	1.2 %
Etinilestradiol	1	1.2 %
Alopurinol	1	1.2 %

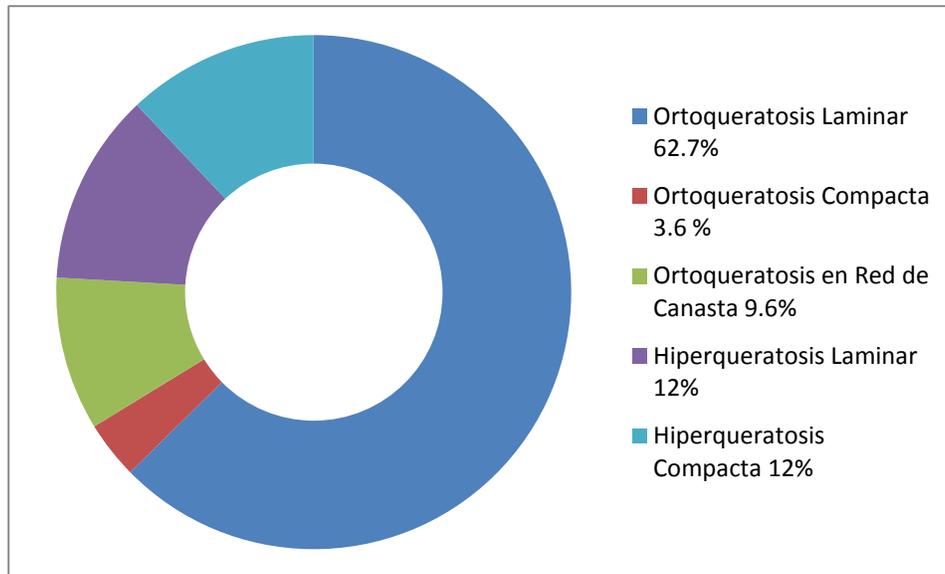
Tabla 6. Fármacos asociados a reacciones cutáneas por fármacos.

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

De las características histopatológicas encontradas en el estrato córneo la ortoqueratosis laminar e hiperqueratosis laminar fueron los datos más comunes encontrados, como se muestran en la siguiente tabla 7 y gráfica 10.

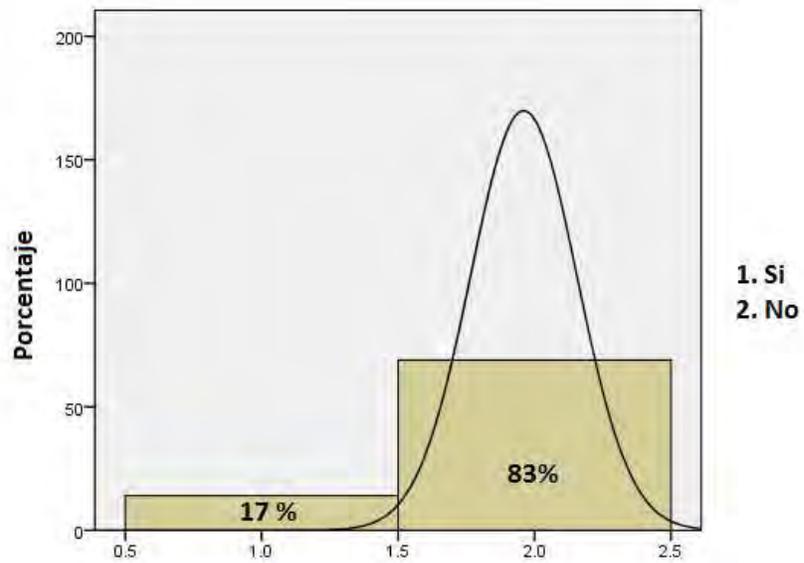
Característica histológica	Número de casos	Porcentaje
Ortoqueratosis laminar	52	62.8%
Ortoqueratosis compacta	3	3.6%
Ortoqueratosis en red de canasta	8	9.6%
Hiperqueratosis laminar	10	12%
Hiperqueratosis compacta	10	12%

Tabla 7. Características del estrato córneo.



Grafica 10. Porcentaje de características observadas en estrato córneo.

De los 83 casos analizados se pudo comprobar la presencia de paraqueratosis en 14 casos (17%), como se muestra en la siguiente gráfica 11.

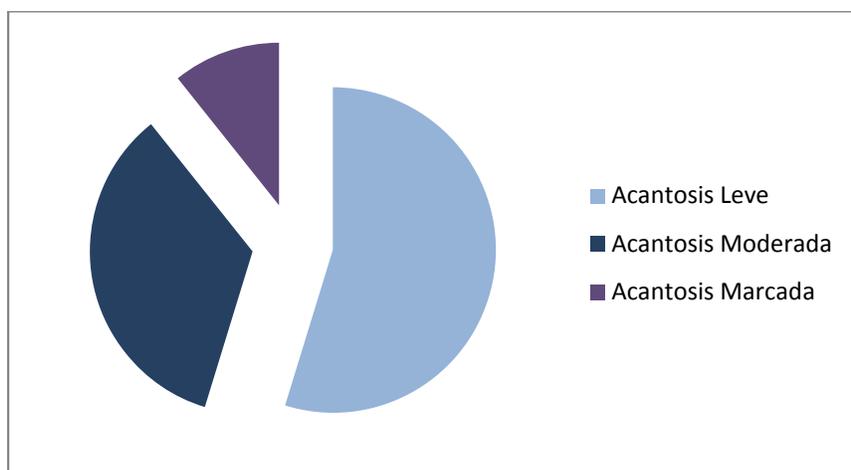


Grafica 11. Porcentaje de biopsias con Paraqueratosis.

En cuanto al grosor de la epidermis la acantosis leve fue el hallazgo histológico más observado seguido de una acantosis moderada. Estos datos se describen en la tabla 8 y grafica 12.

Característica histológica	Número de Casos	Porcentaje
Acantosis leve	46	55.4%
Acantosis Moderada	29	34.9%
Acantosis Marcada	9	10.8%

Tabla 8. Grosor de la epidermis.



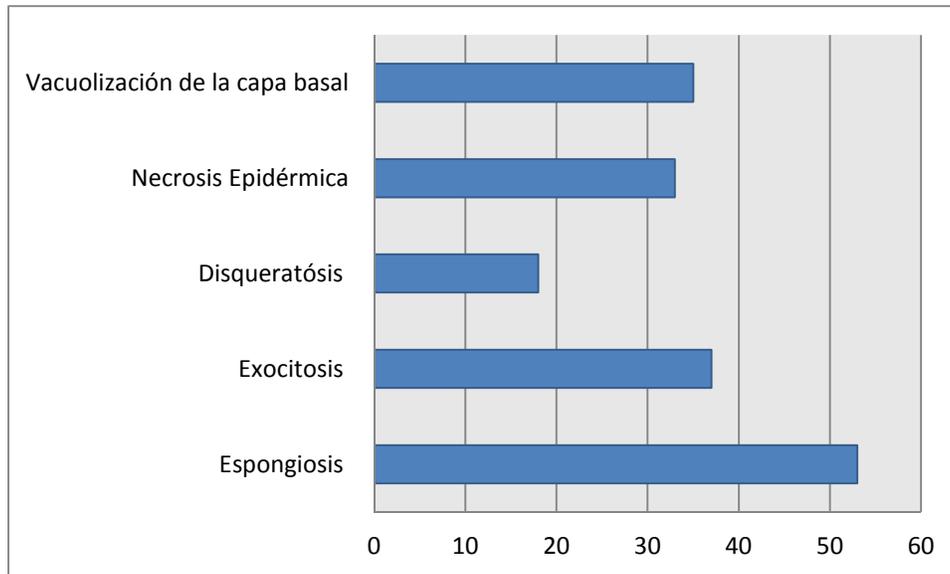
Gráfica 12. Grado de Acantosis en las biopsias de Reacciones cutáneas adversas por Fármacos.

Características inflamatorias de la epidermis:

En las 83 biopsias analizadas, se encontró que la espongiosis, la exocitosis y la degeneración vacuolar de la capa basal fueron los hallazgos inflamatorios más comunes en la epidermis. A continuación se describe estos datos en la siguiente tabla 9 y grafica 13.

Característica histológica	Número de Casos	Porcentaje
Espongiosis	53	61%
Exocitosis	37	44.6%
Disqueratosis	18	21.7%
Degeneración vacuolar de la capa basal	35	42.2%
Necrosis del epitelio	33	39.8%

Tabla 9. Características Inflamatorias de la epidermis.

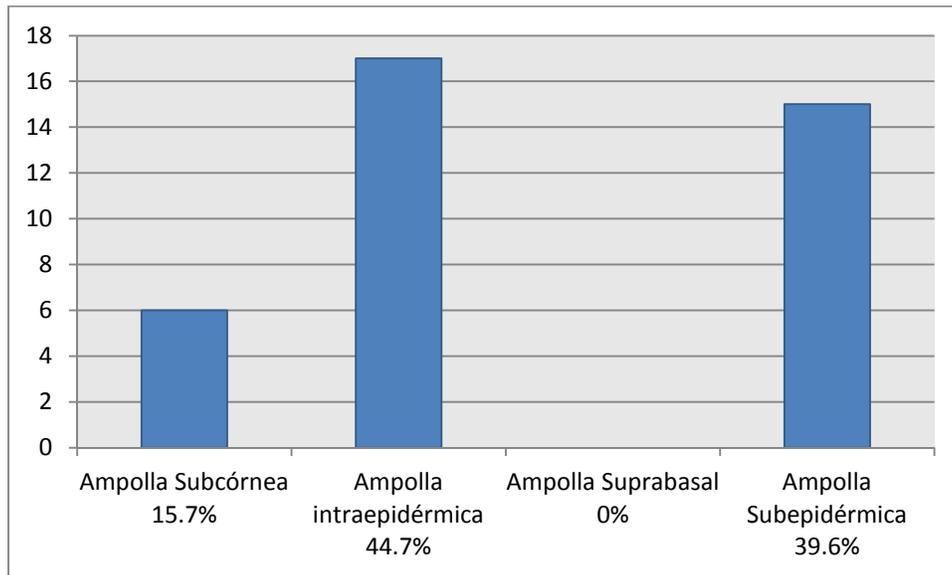


Grafica 13. Características inflamatorias de la epidermis.

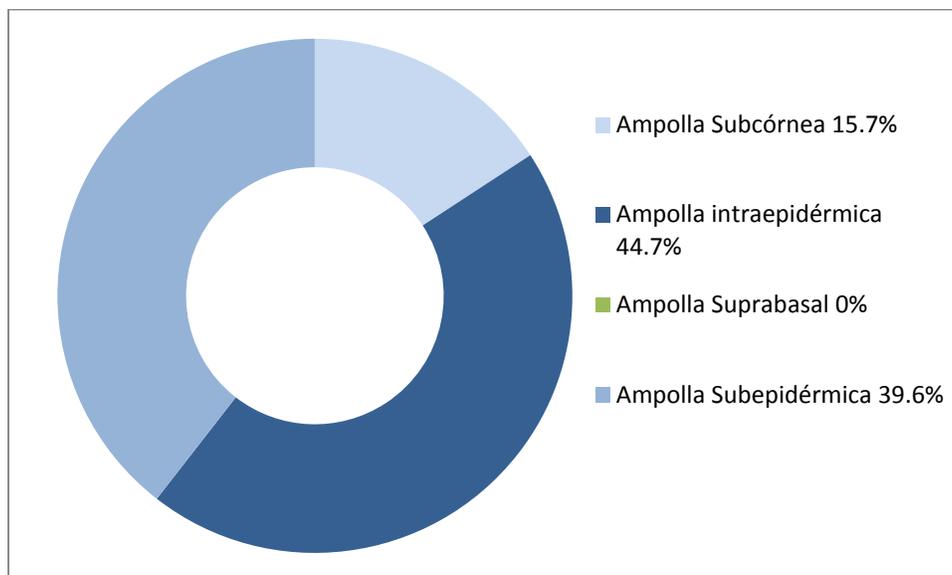
Las ampollas se clasifican dependiendo, a qué nivel de la epidermis se encuentre la ampolla; pudiendo ser subcórneas, intraepidérmica, suprabasales y subepidérmicas. La ampolla intraepidérmica es la más frecuente que se observó, como se explica en la siguiente tabla 10 y Gráfica 14 y 15.

Característica histológica	Casos	Porcentaje
Ampolla intraepidérmica	17	20.5%
Ampolla suprabasal	0	0%
Ampolla subepidérmica	15	18.1%
Ampolla subcórnea	6	7.2%

Tabla 10. Número de biopsias con diferentes tipos de ampollas.



Grafica 14. Número de casos con ampollas en la epidermis.



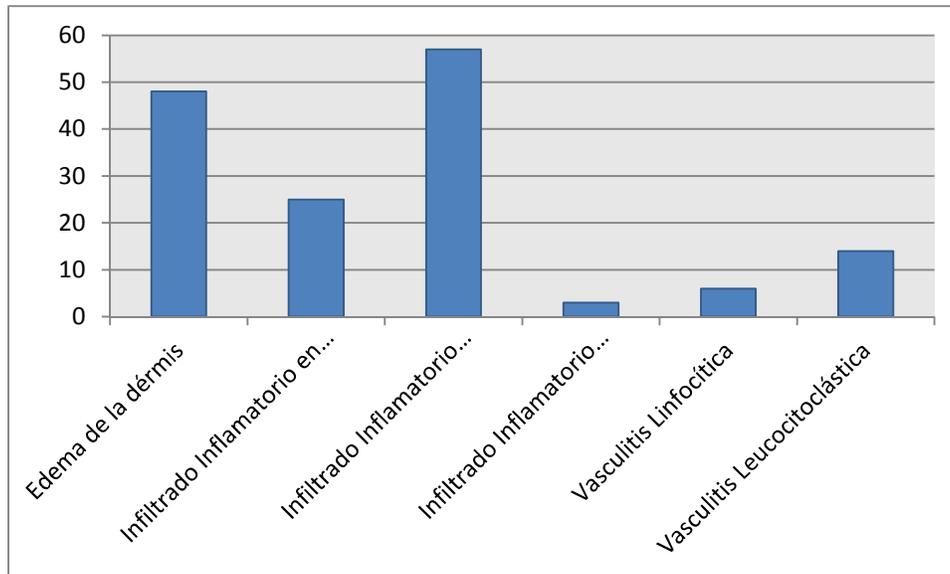
Grafica 15. Porcentaje de las ampollas en las diferentes farmacodermias.

HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS DE LA DERMIS

Los hallazgos inflamatorios que se encuentran en la dermis también son importantes para realizar un diagnóstico, en la siguiente tabla 11 y Grafica 16, se muestra lo que se observó en este estudio.

Característica histológica	Casos	Porcentaje
Edema entre las fibras de colágeno	48	57.8%
Infiltrado inflamatorio en Banda	25	30%
Infiltrado Perivascular	57	68%
Infiltrado Granulomatoso	3	3.6%
Vasculitis Linfocítica	6	16.9%
Vasculitis leucocitoclastica	6	16.9%

Tabla 11. Hallazgos histopatológicos de la dermis.

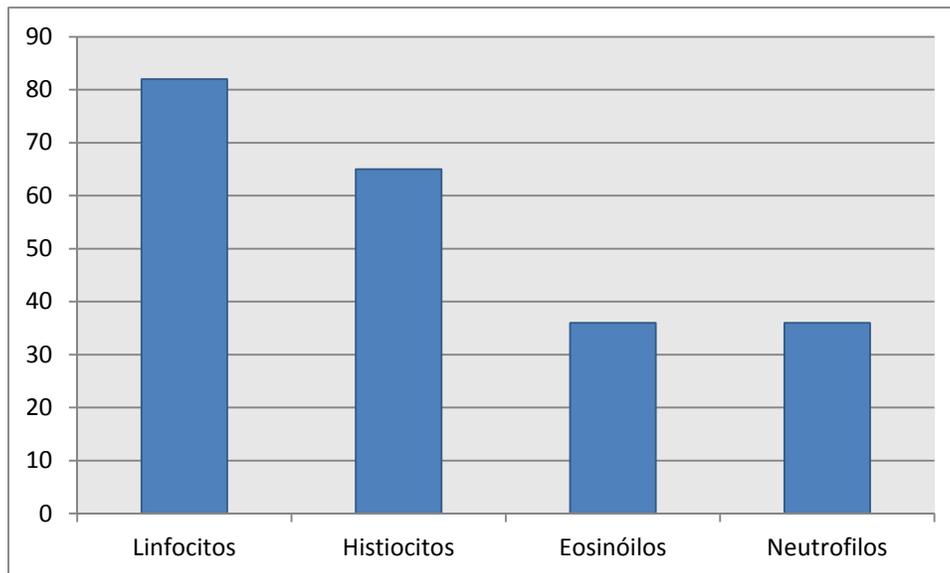


Grafica 16. Resumen de casos histopatológicos de la dermis.

El infiltrado celular es variable entre las diferentes reacciones cutáneas a fármacos. Las células linfoides son las células que más se aprecian en el infiltrado inflamatorio. Las células inflamatorias encontradas se resumen en la siguiente tabla 12 y gráfica 17.

Característica histológica	Casos	Porcentaje
Linfocitos	82	98.8%
Histiocitos	65	78.3%
Eosinófilos	36	43%
Neutrófilos	36	43%

Tabla 12. Tipo de células encontradas en el infiltrado inflamatorio.

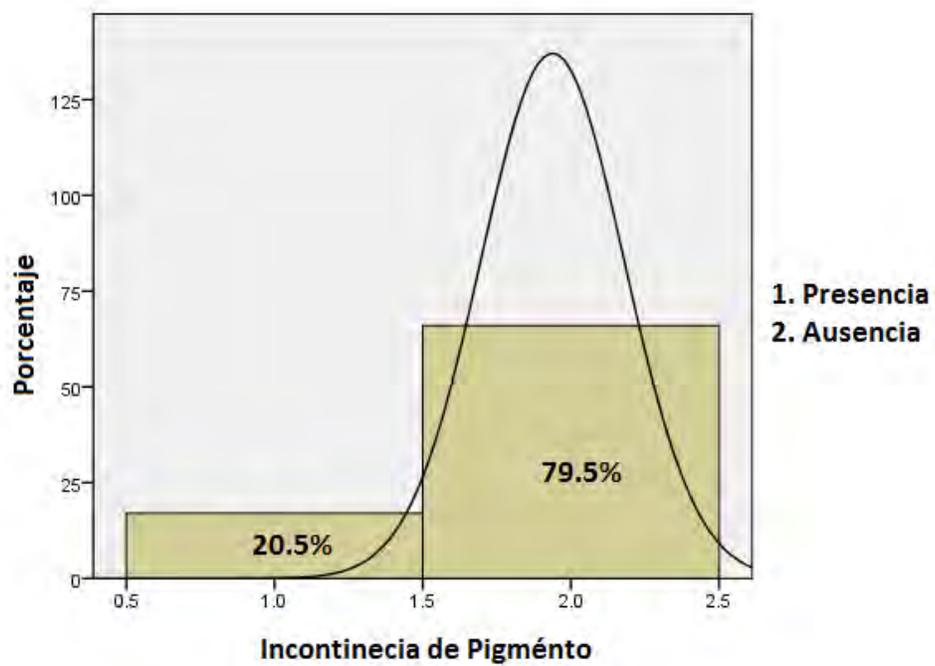


Gráfica 17. Tipo celular del Infiltrado Inflamatorio

Incontinencia de pigmento que se define como la presencia de melanina proveniente de los queratinocitos alterados se observó en 17 casos (20.5%). Se resume en la tabla 13 y gráfica 18.

Característica histológica	Casos	Porcentaje
Incontinencia de Pigmento	17	20.5%

Tabla 13. Casos con Incontinencia de Pigmento.



Gráfica 18. Presencia de Incontinencia de Pigmento.

CAPÍTULO 4.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

DISCUSIÓN

Las reacciones cutáneas adversas a medicamentos tienen una alta tasa de morbilidad y algunos casos mortalidad para muchos pacientes en cualquiera de las especialidades médicas. También representan un incremento de los costos para los servicio de salud. Según la Organización Mundial de Salud una reacción adversa a medicamentos se define como cualquier efecto perjudicial, no deseado, ocasionado por las dosis administradas para la profilaxis diagnóstico, terapéutica o medicación de alguna función del organismo⁵¹.

La epidemiología de las reacciones cutáneas adversas a fármacos en México no se conoce bien, ya que en nuestro país la mayoría de ellas no se reporta en el sistema nacional de vigilancia epidemiológica.

En nuestro país hay pocos estudios que aborden la epidemiología de las reacciones cutáneas adversas a fármacos. Becerril-Ángeles y colaboradores, en el año 2004, dentro del servicio de Alergia e Inmunología del Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS encontraron que el 25 % de los pacientes hospitalizados presentaron reacciones cutáneas por fármacos; los autores encontraron que el servicio de Cardiología contribuía con el 23% de los casos, seguido del servicio de Hematología con el 22% y el servicio que aporó el menor número de casos fue el servicio de Dermatología con solo el 1.23% de los casos⁵².

Otra serie que realizó Orozco-Topete en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el 2003, sobre las reacciones cutáneas

adversas en pacientes del servicio de Terapia Intensiva encontró que 11.6% del total de todos los pacientes que ingresaron a su servicio, presentaron diferentes formas de lesiones cutáneas inducidas por fármacos⁵³.

En nuestro estudio, la frecuencia de casos equivalen al 0.73% de las biopsias recibidas en un periodo de 5 años. Hasta el momento no hay ningún estudio mexicano que haya reportado el porcentaje de las reacciones cutáneas con correlación de los hallazgos histopatológicos.

Las mujeres representan el grupo con mayor afectación 61.4% (n= 51) y los hombres representan el 38.6% (n=32), con una relación de 1.5 mujeres por cada hombre. Esto concuerda con las otras series internacionales que reportan una mayor incidencia en el sexo femenino. Wiffen y colaboradores del departamento de ciencias de la salud de la Universidad de Oxford, en el 2002 realizaron un metaanálisis de artículos publicados de 1966 a 1999 y encontraron que la incidencia de farmacodermias en las mujeres correspondían al 63% y los hombres un 37%⁵⁴. Por su parte el departamento de Dermatología de la Universidad de Harvard en 2001 también realizaron otro metaanálisis que incluyeron los estudios clínicos publicados de 1999 al año 2000 y encontraron que el porcentaje de mujeres con farmacodermias correspondía al 58% en comparación al 42% de los hombres⁵⁵.

La edad de los pacientes osciló entre los 5 a 87 años. La mayoría de los pacientes se encontraban en el grupo de 41 a 50 años y corresponden al 18 % de los casos. Si tomamos en cuenta a todos los pacientes de 41 a 60 años en su conjunto corresponden al 36% de todos los pacientes. Por lo que se infiere y se puede suponer, con los hallazgos encontrados con la literatura; la edad es un factor de riesgo para presentar reacciones cutáneas adversas por fármacos⁶, aunque se requieren estudios que evalúen estadísticamente el riesgo calculado para afirmar este enunciado.

El tiempo de evolución de la ingesta del fármaco al inicio de lesiones fue en promedio de 18 días (siendo el rango de 2 a 90 días). Concordando con múltiples publicaciones, el registro del tiempo de inicio del consumo de fármacos y el principio de una reacción cutánea adversa, es un dato importante que sirve para realizar la identificación y el diagnóstico adecuado de estas mismas⁵⁶. La mayoría de estas dermatosis tienen un curso agudo, menor de 60 días después de ingerir algún medicamento; ya Tennis y Stern en su serie de casos en Estados Unidos en el año 1997, estudiaron durante un año a todos los pacientes que iniciaron tratamiento por primera vez con fenitoína, carbamazepina y valproato de magnesio y observaron que los pacientes que presentaron urticaria o exantema morbiliforme en su mayoría, presentaron estas dermatosis en menos de 60 días después del inicio de tratamiento⁵⁷.

A la exploración clínica de las dermatosis diversas, de los pacientes incluidos en nuestra investigación, hay un predominio de lesiones monomorfas; estas lesiones, ya sean, máculas, pápulas o ulceraciones representan el 73.5% de los casos. El sitio anatómico con mayor afectación fue el tórax representando el 28.9% (n=24). El segmento superior del cuerpo es el más afectado ya que corresponde al 75.9 % de los casos. Datos que son similares a lo previamente publicado, donde las lesiones de las reacciones cutáneas a fármacos tenían topografías que afectaban mayoritariamente el tórax. En el 2006 Laroche y colaboradores del Hospital Dupuytren en Francia, analizaron a 2018 pacientes que presentaron farmacodermias encontrando que el segmento con mayor afectación era el tronco con un 66%⁶.

La afectación de las mucosas pudo identificarse en 22% de todos los pacientes (n=19). Aparentemente no se puede establecer que algún fármaco tenga mayor asociación a la afectación de mucosas, pero estudios posteriores con otro diseño podrían establecer esta correlación. Dentro de los tipos de farmacodermias, el Eritema Polimorfo fue la entidad que ocasiono un mayor número de casos con afectación a mucosas; de los 28 casos que encontramos con diagnóstico de Eritema Polimorfo, 12 casos tuvieron lesión en mucosas. Otras enfermedades que tuvieron daño a mucosa oral o conjuntival fueron: el Síndrome de Stevens Johnson con 3 casos, Necrolisis Epidérmica Tóxica, 1 caso, Dermatitis Ampollosa por IgA con 1 caso, Angioedema con 1 caso, y Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada con 1. Con relación a la afectación severa de las mucosas en entidades reaccionales de este tipo, previamente Morales y colaboradores

evaluaron a todos los pacientes ingresados al Hospital Southwestern de la Universidad de Texas en el año de 1998 al 2008 con diagnóstico de síndrome de Stevens Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica y encontraron que el 84% presentaba daño ocular⁵⁸.

El Eritema Polimorfo fue la entidad con mayor incidencia, pues se encontraron 28 casos que representan el 33.7% de las biopsias. Esto contrasta con la literatura donde en la mayoría de las series el Exantema Morbiliforme es la principal reacción inducida por fármacos. La serie estudiada por Hernandez-Salazar en 2003-2004, encontró que de todos los pacientes con diagnóstico de reacción cutánea a fármacos; la forma clínica predominante fue el Exantema Morbiliforme con el 25% y posteriormente el eritema pigmentado fijo en el 16%¹.

En nuestro estudio el Exantema Morbiliforme es la segunda causa con 14 casos que corresponde al 16.9%. En conjunto el Eritema Polimorfo y el Exantema Morbiliforme aportan el 50.6% de todas las reacciones cutáneas a fármacos. Las cuatro enfermedades con el menor número de casos fueron: el Angioedema, Síndrome de Sweet, Dermatitis Ampollosa por IgA y Necrolisis Epidérmica Tóxica.

Con relación al factor etiológico desencadenante de las reacciones adversas, la penicilina y el diclofenaco fueron los principales fármacos inductores de reacciones cutáneas, ambos tuvieron 10 casos que equivalente al 12 % de las lesiones. En asociación ambos fármacos representan el 24% de las patologías cutáneas por fármacos.

Al analizar nuestros datos de frecuencia, el grupo de antibióticos en su conjunto representan el 39.6 % dentro del origen de las farmacodermias y los antiinflamatorios no esteroideos en conjunto aportan el 22.8%. Esto coincide con el estudio realizado por Hernández-Salazar, en que se encontró que los antibióticos representaron el 12.3% y los antiinflamatorios no esteroideos el 10.7% de las reacciones cutáneas adversas por fármacos¹.

El Eritema Polimorfo, el Exantema Morbiliforme y la Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada son las tres dermatosis que se asocian a un mayor número de lesiones con paraqueratosis. Quizá la paraqueratosis se deba al tiempo de evolución de las lesiones, no hay estudios previos que describan este hallazgo.

Los hallazgos histopatológicos que se observaron con mayor frecuencia fueron: la espongirosis en 53 casos que corresponde al 53%, degeneración vacuolar de la capa basal en 35 casos que corresponde al 42.2% y el infiltrado inflamatorio perivascular en 57 casos que corresponde al 68%. Naim y colaboradores en el año 2011 realizó una descripción histopatológica de las reacciones cutáneas a fármacos. Ellos encontraron que la espongirosis se veía en el 98%, acantosis leve en el 72, infiltrado perivascular en el 72% y vacuolización de la capa basal en el 97%⁵⁹.

En nuestro estudio encontramos que las tres enfermedades que se asocian con un mayor número de degeneración de queratinocitos por apoptosis o disqueratosis y necrosis del epitelio fueron el Síndrome de Steven Johnson, la Vasculitis

Leucocitoclastica y el Eritema Polimorfo. Los fármacos que se asocian aun mayor riesgo de necrosis del epitelio fueron penicilina, ciprofloxacino y captopril. En la Clínica Mayo se publicó un estudio que investigó la relación de la necrosis cutánea asociada a fármacos evidencio que el trimetropim con sulfametoxazol, fenitoína y lamotrigina son los fármacos que producen una necrosis cutánea más severa en pacientes con Necrolisis Epidérmica Tóxica o Síndrome de Stevens Johnson⁶⁰.

La degeneración vacuolar de la capa basal fue observada con mayor importancia en el síndrome de Steven Johnson, Eritema Pigmentado Fijo y el Eritema Polimorfo. En estas tres condiciones, el porcentaje de biopsias que presento daño de la capa basal fueron: síndrome de Steven Johnson en el 100%, eritema pigmentado fijo en el 50% y eritema polimorfo en el 46%. Los fármacos que se asocian más frecuentemente a esta característica son en orden de frecuencia trimetropim y sulfametoxazol, diclofenaco y penicilina. El daño a la capa basal fue descrito por Crowson y colaboradores en el 2003, cuando se encontró que las reacciones cutáneas adversas a fármacos que presentaban mayor daño de la capa basal fue el síndrome de Steven Johnson, necrolisis epidérmica toxica y eritema polimorfo. Los autores piensan que los fármacos producen una alteración inmunológica, algunos linfocitos TCD 8 + van a montar una respuesta autoinmune a ciertos componentes de la capa basal. Los fármacos que más se relacionaban con esta característica coinciden parcialmente con nuestro estudio. Sus fármacos de Crowson fueron barbitúricos, trimetropim y sulfametoxazol, carbamacepina e hidantoína⁶¹.

De las 83 especímenes analizados la disqueratosis está presente en 18 casos (21.7%). Principalmente en el Eritema Polimorfo, Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada y en el Eritema Pigmentado Fijo. En las biopsias donde se observó disqueratosis, los pacientes habían ingerido diclofenaco, trimetropim con sulfametoxazol, ketorolaco, dicloxacilina, terbinafina y naproxeno. En la literatura se ha propuesto que los mecanismos por los que los fármacos producen disqueratosis, es a través de la formación anormal de anticuerpos IgM anti-queratinas, esto lo demostró Husokawa encontrando anticuerpos anti-queratina en las biopsias de piel con disqueratosis por medio de inmunofluorescencia directa⁶².

El Eritema Polimorfo, la Vasculitis Leucocitoclástica y el Eritema Pigmentado Fijo son las tres dermatosis en la que se observa un mayor número de lesiones ampollas. La mayoría de estas ampollas son intraepidérmicas. La formación de ampollas o vesículas inducida por fármacos es compleja. Sabemos que los queratinocitos actúan como inmunorreguladores de la barrera inmunológica. Los fármacos al desarrollar una alteración inmunológica producen inflamación la cual produce daño directo de los queratinocitos. Por otra parte la activación de linfocitos T por los fármacos producen factor de necrosis tumoral alfa, interleucina 6, interleucina 1B y regulan positivamente la expresión de la molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1). Este proceso provoca el reclutamiento de

eosinófilos y a su vez estos liberan de granzimas o perforinas al medio extracelular y son los responsables del daño directo de los queratinocitos⁶³.

La presencia de vasculitis leucocitoclástica se observó en 13 casos que es el 15.7% de todos los casos analizados. Epidemiológicamente es similar a lo que se ha reportado anteriormente⁴¹. La penicilina, el diclofenacol, el litio, el piroxicam y el tramadol, son los fármacos que indujeron vasculitis leucocitoclástica. Concuerta parcialmente con estudios previos donde los antibióticos y los antiinflamatorios son los fármacos que inducen con mayor frecuencia vasculitis leucocitoclástica. Además del infiltrado perivascular por neutrófilos se encontró infiltrado perivascular por eosinófilos en un 25% en las laminillas con diagnóstico de vasculitis leucocitoclástica. Los eosinófilos entre las fibras de colágeno se observó en el 9%; concuerda con el estudio realizado por Bahrami en el año 2005; donde encontraron una densidad mayor de eosinófilos dispuestos de forma difusa en el interior la dermis en las biopsias de las vasculitis que eran inducidas por fármacos. También apreciaron los eosinófilos perivascuales estaban presentes en los casos de vasculitis inducida por fármacos⁶⁴.

CONCLUSIONES

Las reacciones cutáneas a fármacos son el efecto adverso a medicamentos más frecuente. En el servicio de Dermatopatología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga” representa el 0.73% del total de las biopsias recibidas.

Estas reacciones cutáneas tienen características clínicas e histopatológicas particulares, que fueron analizadas en extenso en nuestra serie de casos en el Servicio de Dermatopatología.

Para realizar el diagnóstico de cualquiera de las diferentes reacciones cutáneas ocasionadas por fármacos, se debe tomar en consideración lo siguiente:

- 1) Analizar todas las características clínicas como la edad, la topografía, la morfología, el tiempo de evolución, el probable fármaco ingerido así como las características histopatológicas propias de cada entidad para poder hacer un diagnóstico preciso.
- 2) Las reacciones cutáneas adversas a medicamentos predominan en pacientes de sexo femenino, las mujeres representan el 61.4% de los pacientes afectados. Los pacientes por arriba de 40 años tienen un mayor riesgo, ya que en nuestro estudio el mayor porcentaje de pacientes afectados se encuentran entre la edad de 40 a 60 años, estos resultados son semejantes al resto de los estudios publicados previamente.
- 3) El sitio anatómico más frecuentemente afectado es el tronco. Clínicamente las lesiones monomorfas predominan sobre las lesiones polimorfas. Las mucosas se pueden afectar en un 22% de los casos.

- 4) El Eritema Polimorfo y el Exantema Morbiliforme son las enfermedades más frecuentemente observadas. El Eritema Polimorfo representa el 33.7% y el Exantema Morbiliforme aporta el 16.9% del total de las reacciones cutáneas a fármacos en el Servicio de Dermatopatología del Hospital general de México "Dr. Eduardo Liceaga".
- 5) Los antibióticos son el grupo de medicamentos que produce el mayor número de lesiones cutáneas representan el 48% del total de los casos. Dentro del grupo de antibióticos la penicilina y el trimetropim con sulfametoxazol son los fármacos más importantes. La penicilina aporta el 12% y el trimetropim con sulfametoxazol el 9.6 % del total de los fármacos inductores de farmacodermias.
- 6) Los hallazgos microscópicos epidérmicos más frecuentes son la ortoqueratosis laminar, la acantosis leve de tipo irregular, la espongirosis y la exocitosis de linfocitos, estos hallazgos se encuentran en la mayoría de todas las reacciones cutáneas a fármacos.
- 7) El daño a la epidermis en las farmacodermias origina ampollas en su interior. La ampolla intra epidérmica es la variedad histológica que se observa con más frecuencia.
- 8) La variante caracterizada por la presencia de una ampolla subcórnea con numerosos neutrófilos y escasos eosinófilos es característica de la pustulosis exantemática aguda generalizada.
- 9) Los hallazgos de degeneración vacuolar de la capa basal se observan en el eritema polimorfo, síndrome de Stevens Johnson, Necrolisis Epidérmica Tóxica, síndrome de DRESS y Eritema Pigmentado Fijo.
- 10) En el eritema pigmentado fijo se observa numerosos melanófagos en la dermis superficial.
- 11) Las reacciones cutáneas a fármacos analizadas en este estudio presentan un infiltrado inflamatorio mixto perivascular.
- 12) En el infiltrado inflamatorio de las reacciones cutáneas adversas a fármacos, la presencia de eosinófilos se observa en el 43 % y la presencia de neutrófilos se observa en el 43%.

El diagnóstico de las farmacodermias se fundamentan habitualmente en una historia clínica detallada con una investigación exhaustiva de la exposición a fármacos y un tiempo de evolución consistente con su introducción. Una correcta correlación clínico-patológica y el análisis detallado de los hallazgos microscópicos permiten categorizar correctamente los cuadros y favorecen enfoques terapéuticos adecuados.

El constante desarrollo de nuevos fármacos y sus reacciones cutáneas adversas requieren el estudio obligado de los hallazgos histológicos, la Dermatopatología es la especialidad líder en el abordaje de estas enfermedades.

CAPITULO 5.
REFERENCIAS

REFERENCIAS

1. Hernández-Salazar A, Vega-Memije E, Hojyo-Tomoka MT. Epidemiología de las reacciones cutáneas adversas a fármacos, en el Servicio de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González. *Dermatol Rev Mex* 2011;55:327-333.
2. Sharma V.K., Sethuraman G.G. Adverse cutaneous reactions to drugs: an overview, *J. Postgrad. Med.*, 1996, 42:15-22.
3. Knowles S, Shapiro LE, Shear NH. Hypersensitivity reactions to drugs, en Harper J., Oranje A., Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology*, 2° ed., Oxford, Blackwell publishing, 2006, 2131-2139.
- 4.. Bigby M, Rates of cutaneous reactions to drug. *Arch Dermatol* 2001;137:765-70.
5. Segal A.R., Doherty K.M., Leggott J., Zlotoff B. Cutaneous reactions to drugs in children. *Pediatrics*, 2007, 120:1082-1096.
6. Laroche ML, Charmes JP, Nouaille Y, Picard N, Merle L. Is inappropriate medication use a major cause of adverse drug reactions in the ederly. *Br J Clin pharmacol* 2006;63:177-186.
7. Nayak, Acharjya B. Adverse cutaneous drug reaction. *Indian J Dermatol* 2008;53:2-8.
8. Levy M. Role of viral infections in the inductions of adverse drug reactions. *Drug Saf* 1997;16:1-8.

9. Ozcan D, Seckin D, Bilezikci B, Arslan H. The role of human herpesvirus-6, Epstein-Barr virus and cytomegalovirus infections in the etiopathogenesis of different types of cutaneous drug reactions. *Int J Dermatol* 2010;49:1250-1254.
10. Friedmann PS, Leew MS, Friedmannw AC, Barnetsonw RS. Mechanism in cutaneous drug hypersensitivity reactions review. *Clin Expe Allergy* 2003; 33:861-872.
11. Picheler WJ. Deciphering the immune pathomechanism of cutaneous drug reactions. *Allergy* 2002;57,(Suppl. 72): 34–36.
12. Yawalkar N, Egli F, Hari Y, et al. Infiltration of cytotoxic T cells in drug induced cutaneous eruptions. *Clin Exp Allergy* 2000;30:847–855.
13. Schnyder B, Frutig K, Mauri-Hellweg D, Limat A, Picheler WJ. T cell mediated cytotoxicity against keratinocytes in sulphamethoxazole induced skin reactions. *Clin Exp Allergy* 1998;28:1412–1417.
14. Morel E, Escamochero S, Carban R, Días R, Fiandor A, Bello'n T. CD94/NKG2C is a killer effector molecule in patients with Steven Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:703-10.
15. Alanko K, Stubb S, Kauppinen K. Cutaneous drug reactions: clinical types and causative agents. *Acta Derm Venereol* 1989;69:223-226.

16. Mauri-Hellweg D, Bettens F, Mauri D, Brander C, Huziker T, Picheles WJ, Activation of drug-specific CD4₁ and CD8₁ T cell in individuals allergic to sulfanamides, preytoin, and carbamazepine. *J Immunol* 1995;155: 462-472.
17. Wintroub BU, Stern R. Cutaneous drug reactions: pathogenesis and clinical classification. *J Am Acad Dermatol.* 1985;13:167-179.
18. Bettina AC, Buján MM, Martín-Pierini A. Farmacodermias en la infancia. *Dermatol Argent* 2011,17;100-109.
19. Kozel MM, Mekkes JR, Bossuyt PM, Bos JD. The effectiveness of a history-based diagnostic approach in chronic urticaria and angioedema. *Arch Dermatol* 1998;134:1575-1580.
20. Imsuwan T, Demoly P. Acute symptoms of Drug Hypersensitivity (urticaria, angioedema, anaphylaxis, anaphylactic shock). *Med Clin North Am* 2010;94:691-710.
21. Nikas SN, Voulgari PV, Drosos AA. Urticaria and angioedema-like skin reactions in a patient treated with adalimumab. *Clin Rheumatol.* 2007;26:787–788.
22. Tutar E, Ekici F, Nacar N, et al. Delayed maculopapular, urticarial rash due to infliximab in two children with systemic onset juvenile idiopathic arthritis. *Rheumatology* 2004;43:674–675.
23. Chang YS, Kwon HS, Cho SH, et al. A case of urticaria induced by both hydroxyzine and cetirizine but not by levocetirizine. *Allergy* 2007;62:819–821.

24. Kranke B, Mayr-Kanhauser S. Urticarial reaction to the antihistamine levocetirizine dihydrochloride. *Dermatology*. 2005;210:246–247.
25. Seelvag E. Clinical drug photosensitivity: a retrospective analysis of reports to the Norwegian Adverse Drug Reactions Committee from the years 1970–1994. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1997;13:21–23.
26. Allen JE. Drug induced photosensitivity. *Clin Pharm*. 1993;12:580–587.
- H). Moore DE. Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Saf*. 2002;25:345–372.
27. Restrepo JF, Rafael-Valle MP, Méndez O, Rondón F, Vásquez G, Iglesias A. Vasculitis inducida por medicamentos. *Act Med Colomb* 1992;17:94-101.
28. Crowson AN, Magro CM. Recent advances in the pathology of cutaneous drug eruptions. *Dermatol Clin* 1999;17:537–560.
29. Fernando SI. Acute generalised exantematous pustulosis. *Australas J Dermatol* 2012;53:87-92.
30. Pichler WJ, Zanni M, vonGreyerz S, Schnyder B, MaurihellwegD, Wendland T. High IL-5 production by human drug-specific cell clones. *Int Arch Allergy Immunol* 1997; 113:177–80.
31. Kalai C, Brand R, Yu L. Minocycline-induced Sweet syndrome (acute febrile neutrophilic dermatosis). *J Am Acad Dermatol* 2012;67:e289-291.

32. AngCh, Wang Y, Leina E, Tay Y. Restrospective analisis of drug-induced hypersensitivity syndrome: A study of 27 patients. *J Am Acad Dermatol* 2010;63:219-27.
33. Kano Y, Shiohara T. The variable clinical picture of drug-Induced hypersensitivity Syndrome/Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in relation to the eliciting drug. *Immunol Allergy Clin N Am* 2009;29:481-501.
34. Muñoz-Estrada V, Valenzuela-Paz GA, Rochín-Tolosa M. Estudio de 372 casos de eritema pigmentado fijo. *Piel* 2011;27:2-8.
35. Schnyder B, Maurihellweg D, Zanni M, Bettens F, Pichler WJ. Direct, MHC-dependent presentation of the drug sulfamethoxazole to human alpha beta T cell clones. *J Clin Invest* 1997;100:136–41.
36. Chan M, Goldman RD. Erythema multiforme in children: The steroid debate. *Can Fam Physican* 2013;59:635-636.
37. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson síndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:39.
38. Gascia-Doval i, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC: Toxic epidermanecrolysis and Stevens-Jhonsonsíndrome: does early withdraw of causative drugs decrece the risk of death?. *Arch Dermatol* 2000;136:323-327.
39. Riedl MA, CasillasAM. Adverse drug reactions: types and treatmen options. *Am Famphysicans* 2003;68:1781-1790.

40. De la Torre C. Claves dermatopatológicas para el diagnóstico de las toxicodermias. *Piel* 2013;28:161-167.
41. Justiniano H, Berlingeri-Ramos AC, Sánchez JL. Pattern analysis of drug-induced skin. *Am J Dermatopathol* 2008:352-69.
42. Histopathology of drug eruptions general criteria, common patterns, and differential diagnosis. *Dermatol Pract Concept* 2011;9:33-47.
43. Synkowski DR, Levine MI, Rabin BS, Yunis EJ. Urticaria. An immunofluorescence and histopathology study. *Arch Dermatol* 1979;115:1192-1194.
44. Kardaun Sh, Kuiper H, Fidler V, Jonkman MF. The histopathological spectrum of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) and its differentiation from generalized pustular psoriasis. *J Cutan Pathol*. 2010;37:1220-1229.
45. Agnew KL, Oliver GF, Neutrophilic fixed drug eruption. *Australas J Dermatol*. 2001;42:200-202.
46. Valeyrie-Allanore, Bastuji-Garin S, Guégan S, Ortonne N, Bagot M, et al. Prognostic value of the histologic features of toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68:e29-35.
47. KardaunSh, Jonkman MF. Dexamethasone pulse therapy for Stevens-Johnson's syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 2007;87:144-148.

48. Namazi MR, Increased mortality in toxic epidermal necrolysis with thalidomide: corroborating or exonerating the pathogenetic role of TNF alpha?. *Br J Dermatol* 2006;155:842-843.
49. Arevalo JM, Lorente JA, Gonzalez-herrada C, Jimenes-Reyes J. Treatment of toxic epidermanecrolysis with cyclosporin A. *J Trauma* 2000;48:473-478.
50. Araki Y, SotozonoCh, Inatomi T, Ueta M, Yokoi N, Ueda E, Kishimoto S, Kinoshita S. Successful treatment of Stevens-Johnson syndrome with steroid pulse therapy at disease onset. *Am J Ophthalmol* 2009;147:1004-1011.
51. Charli-Joseph YV, Cruz-Fuentes C, Orozco-Topete R. Farmacodermias y su relación fenotípica. *Dermatología Rev Mex* 2007;51:73-79.
52. Becerril-Ángeles M, Aranda-Jan A, Moreno-Quiróz J. Encuesta de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados. *Rev Aler Mex* 2011;57:179-184.
- 53.- Orozco-Topete, Campos-Fernández MM, Ponce-de-León S, Archer-Dubuo C. Incidence and risk factor for cutaneous adverse drug reaction in an intensive care unit. *Rev Invest Clin.* 2005;57:770-774.
- 54.- Wiffen P, Gill M, Edward J, Moore A. Adverse drug reaction in hospital patients: A review of the prospective and retrospective studies. *Bandolier Extra* 2002;1:1-16.
- 55.- Bigby M, Rates of cutaneous reactions to drug. *Arch Dermatol* 2001;137:765-70.

56. Khan DA. Cutaneous drug reactions. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130:1225e1-1231.
57. Tennis P, Stern R. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoine, carbamazepine, or sodim valproate: A record linkage study. *Neurology* 1997;49:542-546.
58. Morales ME, Purdue GF, Verity SM, Arnold BD, Blomquist PH. Ophtalmic manifestations of Stevens-johnson síndrome and toxic epidermal necrolsysis and realation to SCORTEN. *Am J Ophthalmol.* 20120;150:505-510.
59. Naim M, Weyers W, Metze D. Histopathologic features of exanthematous drug eruptions of the macular and papular type. *Am J Dermatopathol.* 2011;33:695-704.
60. Wetter DA, Camilleri MJ. Clinical etiologic and histopathologic features of Stevens-johnson síndrome during an 8-year perdioid at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* 2010;85:131-138.
61. Crowson An, Brown TJ, Magro CM. Progress in the understanding of the pathology and pathogenesis of cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4:407-428.
62. Husokawa. Inmunofluoresence studies of civatte bodies and disqueratotic cell with anti keratin antiody. *J Exp Med.* 1981;135:219-229.
63. Ramdial PK. Drug-induced cutaneosu pathology. *J Clin Pathol.* 2009;62:493-504.

64. Bahrami J, Malone K. Tissue eosinophilia as a an indicator of drug induced a leukocytoclastic vasculitis: a clinicopathologic investigation. J Cutan Pathol. 2005;32:71-123.

CAPITULO 6.

CAPÍTULO DE IMAGENES



Figura 1. Foto clínica de vasculitis leucocitoclástica.
Nota: Observe Escaras y costras hemáticas en extremidades inferiores.

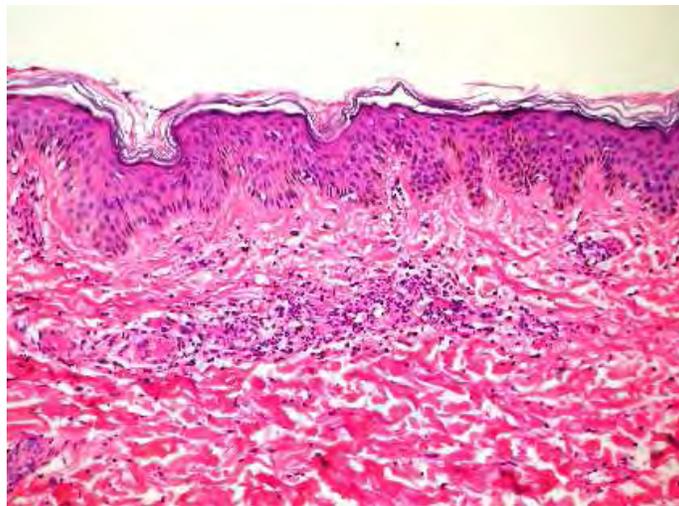


Figura 2. Micrografía de piel teñida con H y E.
Vista panorámica de una lesión de Vasculitis leucocitoclástica.
Nota: Observe el infiltrado perivascular por neutrófilos.

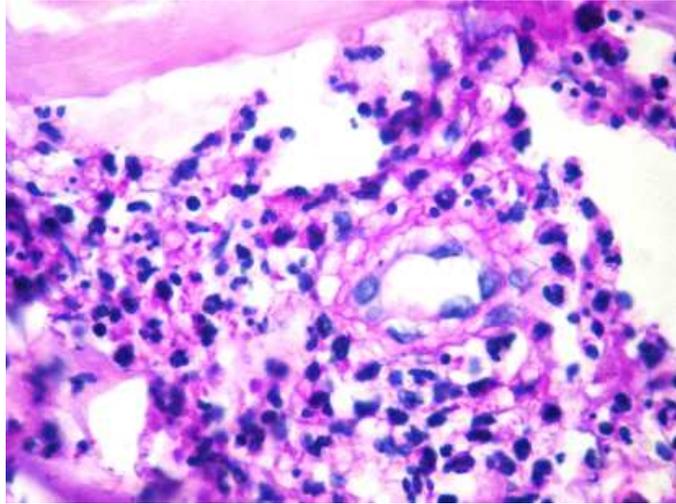


Figura 3. Micrografía de piel teñida con tinción de PAS.
Vista a 40 X de Vasculitis leucocitoclástica.
Nota: Observe la necrosis fibrinoide y polvo nuclear de neutrófilos.

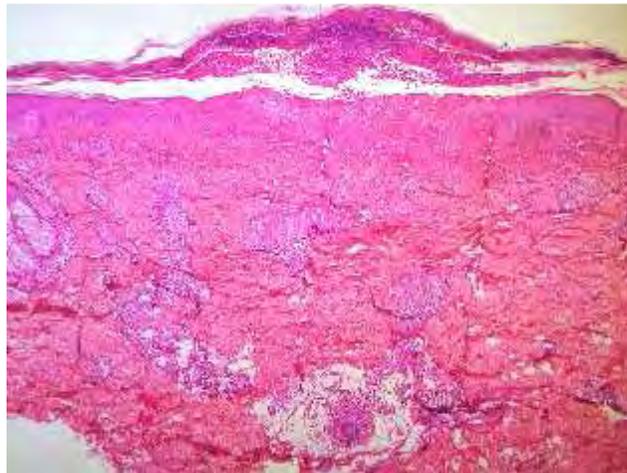


Figura 4. Micrografía de piel teñida con H y E.
Biopsia de Vasculitis leucocitoclástica
Nota: Vista panorámica

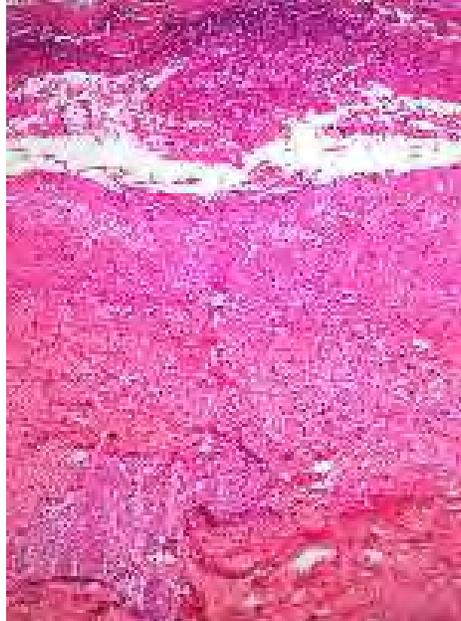


Figura 5. Micrografía de piel teñida con H y E
Vasculitis leucocitoclastica por diclofenaco
Nota. Observe degeneración y necrosis del epitelio.

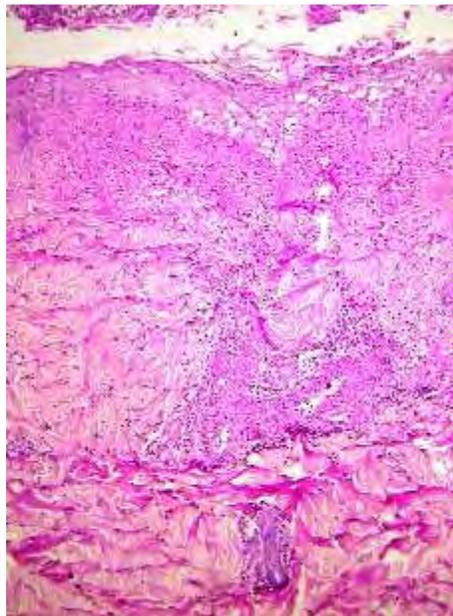


Figura 6. Micrografía de piel teñida con PAS.
Vasculitis leucocitoclastica
Nota: Observe el infiltrado perivascular y destrucción parcial de la pared vascular.

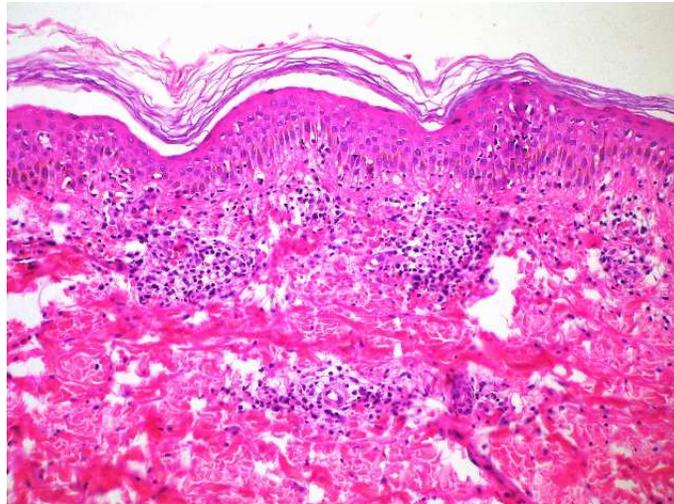


Figura 7. Micrografía de piel teñida con H y E.
Biopsia de Síndrome de DRESS.

Nota: Observe exocitosis de linfocitos, vacuolización focal de la capa basal e infiltrado perivascular mixto de linfocitos y Eosinófilos.

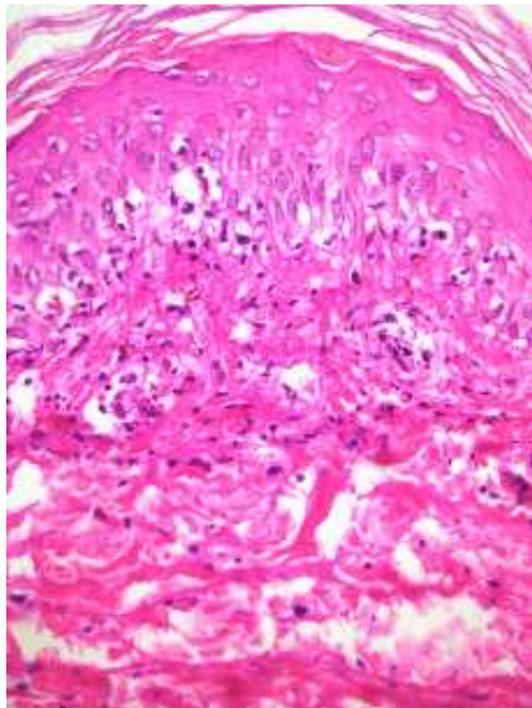


Figura 8. Micrografía de piel teñida con H y E
Biopsia de piel de Síndrome de DRESS.

Nota: Observe el infiltrado inflamatorio en la unión dermoepidérmica

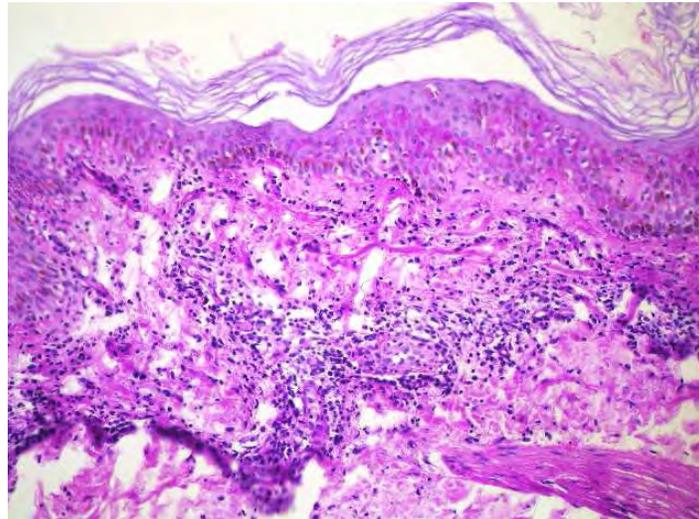


Figura 9.
Síndrome de DRESS. Tinción de PAS.
Nota: Se aprecia vacuolización focal de la capa basal.

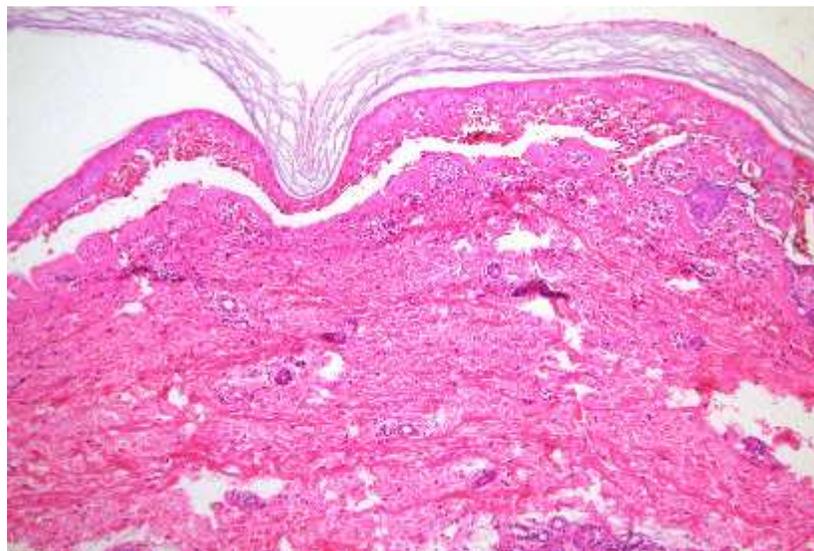


Figura 10. Micrografía de piel teñida con H y E.
Nota: Vista panorámica de Eritema pigmentado Fijo,
Observe ampolla subepidérmica

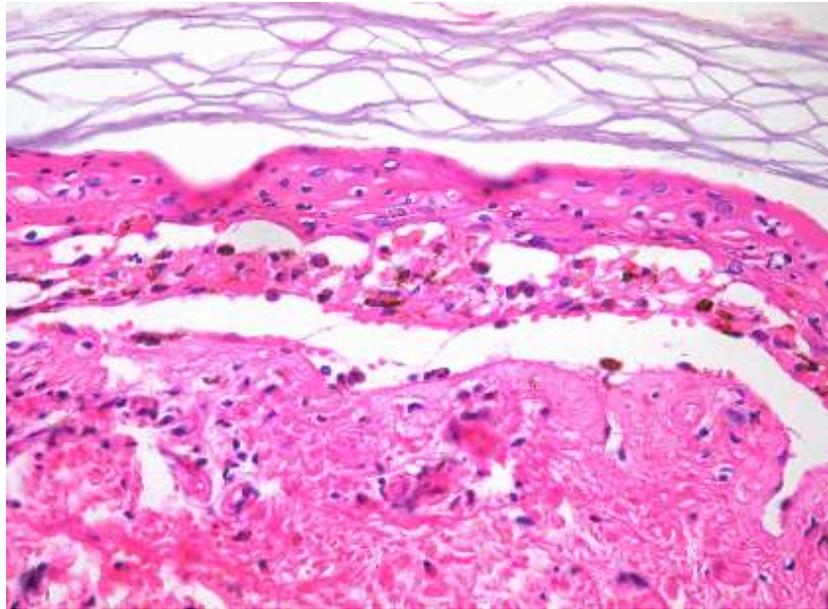


Figura 7. Micrografía de piel teñida con H y E a 40 x.
Biopsia de piel de Eritema Pigmentado Fijo.
Nota: Se aprecia ampolla subepidérmica e infiltrado inflamatorio constituido
Por linfocitos e Eosinófilos.

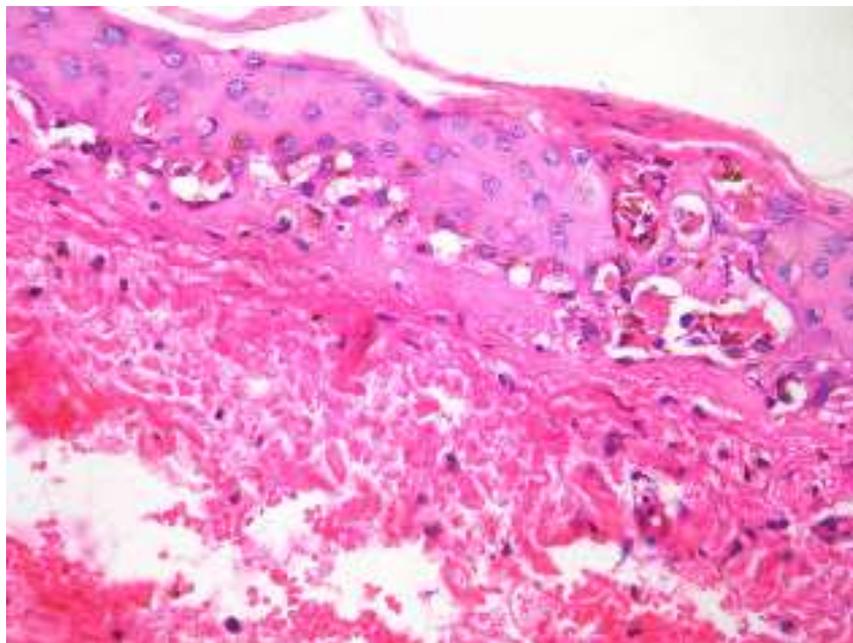


Figura 8. Micrografía de piel teñida con H y E
Biopsia de Eritema Pigmentado Fijo
Nota: Observe focos de disqueratosis en el epitelio.

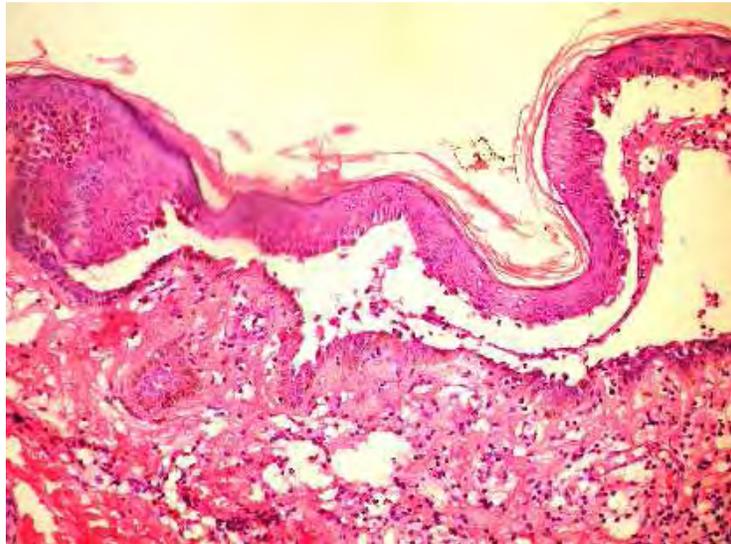


Figura 9. Micrografía de piel teñida con H y E. de Dermatitis Ampollosa por IgA.
Nota: Ampolla subepidérmica con eosinófilos en su interior.

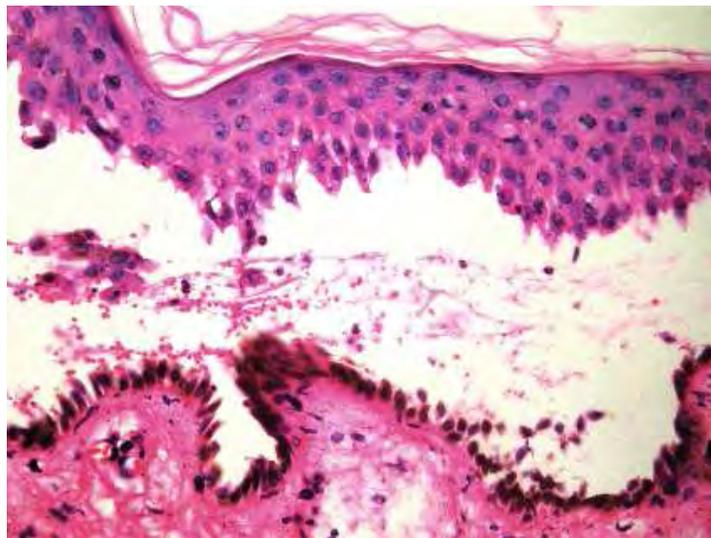


Figura 10. Micrografía de piel teñida con H y E. Biopsia de dermatosis Ampollosa por IgA.
Nota: Se observan numerosos Eosinófilos en el interior de la ampolla.



Figura 11. Foto clínica de Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada.
Nota: Dermatitis caracterizada por múltiples pústulas.

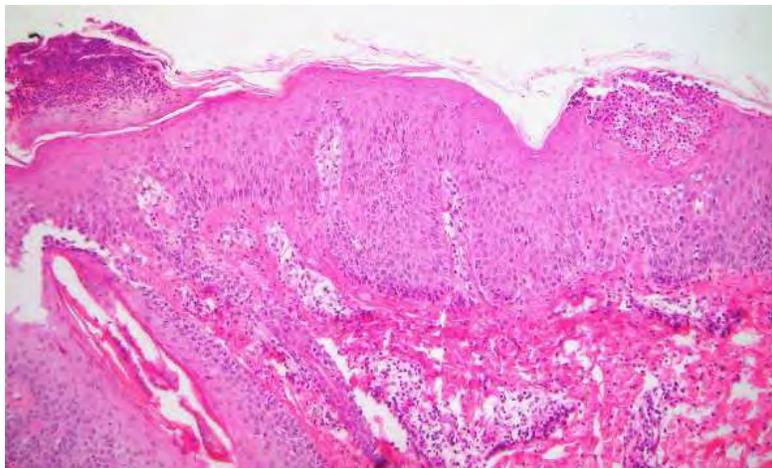


Figura 12. Micrografía teñida con H y E. Biopsia de Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada.
Nota: Observe ampolla subepidérmica.

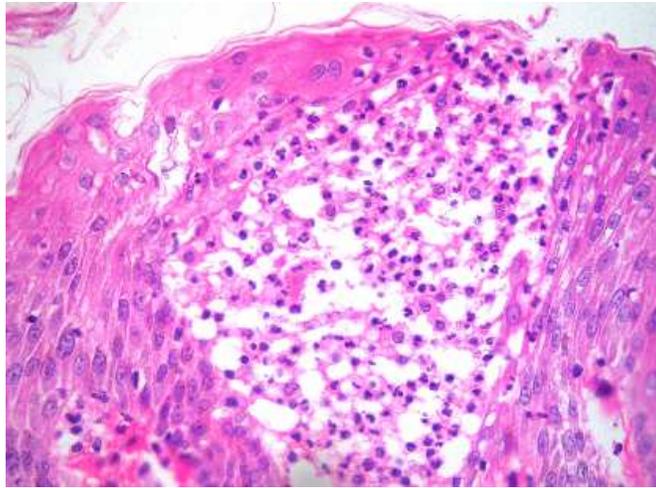


Figura 13. Micrografía teñida con H y E vista a 40 X.
Nota: Pustulosis exantemática aguda generalizada observe
Presencia de neutrófilos y eosinófilos.

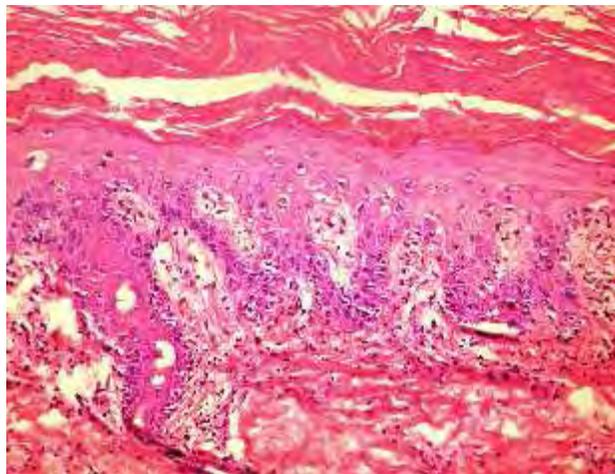


Figura 14. Micrografía teñida con H y E
Biopsia de Eritema Polimorfo
Nota: Observe la espongiosis en el interior del epitelio.

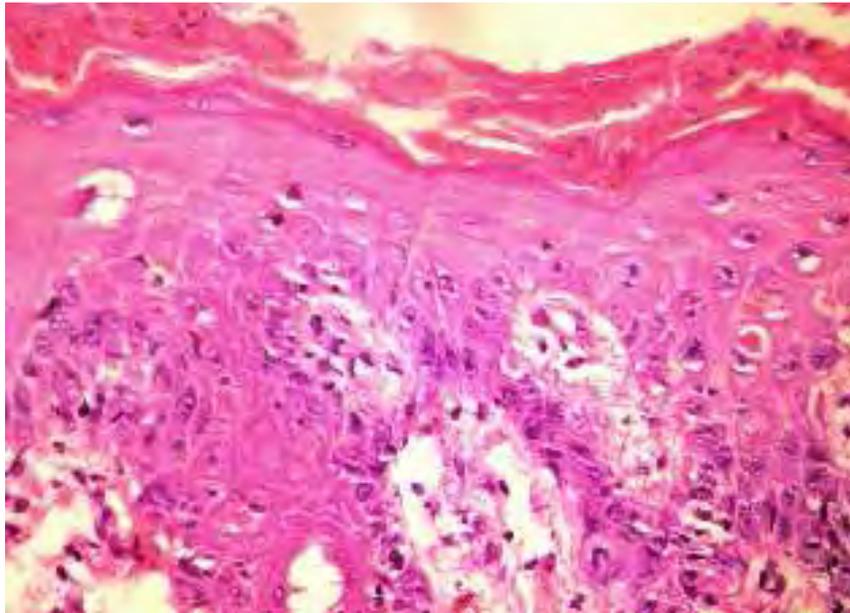


Figura 15. Micrografía teñida con H y E.
Biopsia de Eritema Polimorfo.
Nota: En el interior del epitelio se aprecia una vesícula intraepidérmica.

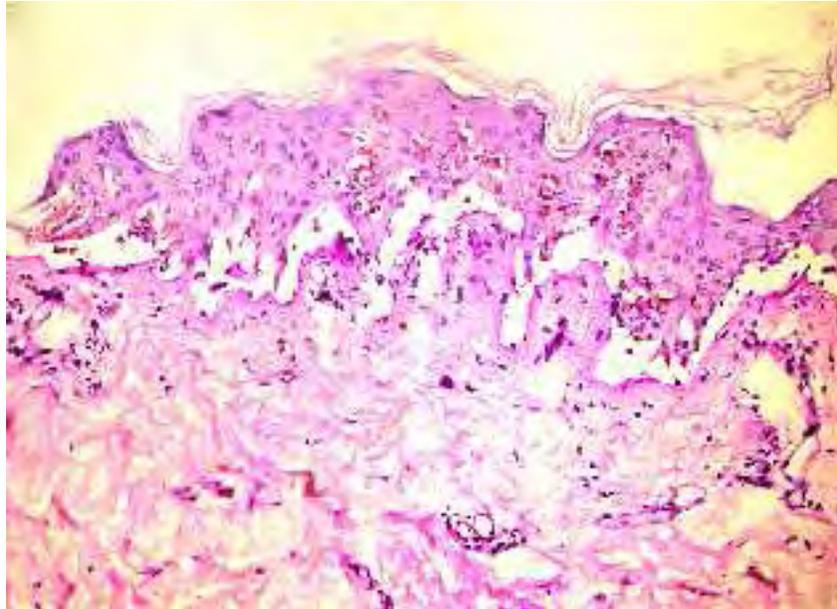


Figura 16. Micrografía teñida con H y E.
Biopsia de Eritema Polimorfo
Nota: Observe la ampolla subepidérmica y edema entre las fibras de colágena.

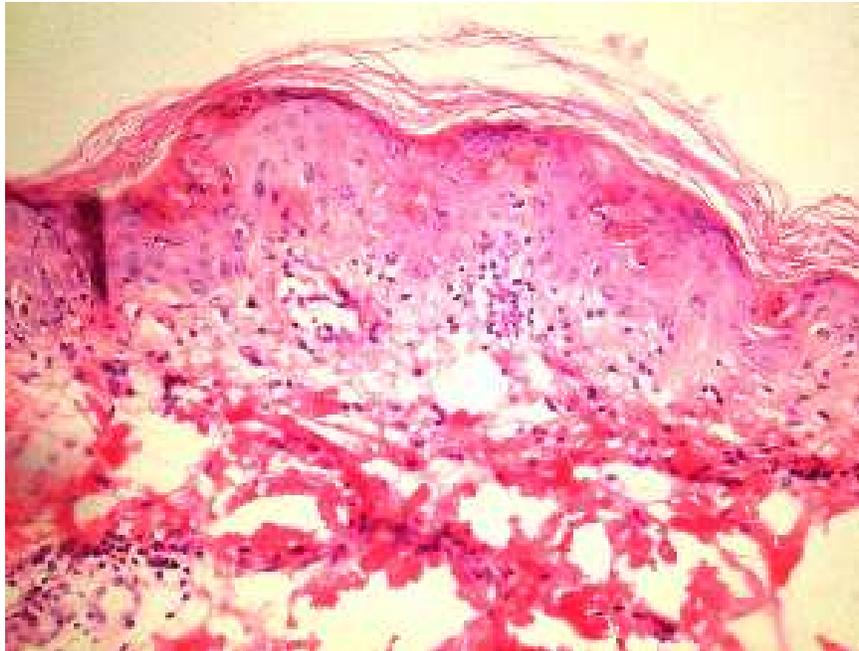


Figura 17. Micrografía teñida con H y E
Biopsia de Eritema Polimorfo por Penicilina
Nota: Observe el infiltrado inflamatorio en la unión dermoepidérmica.

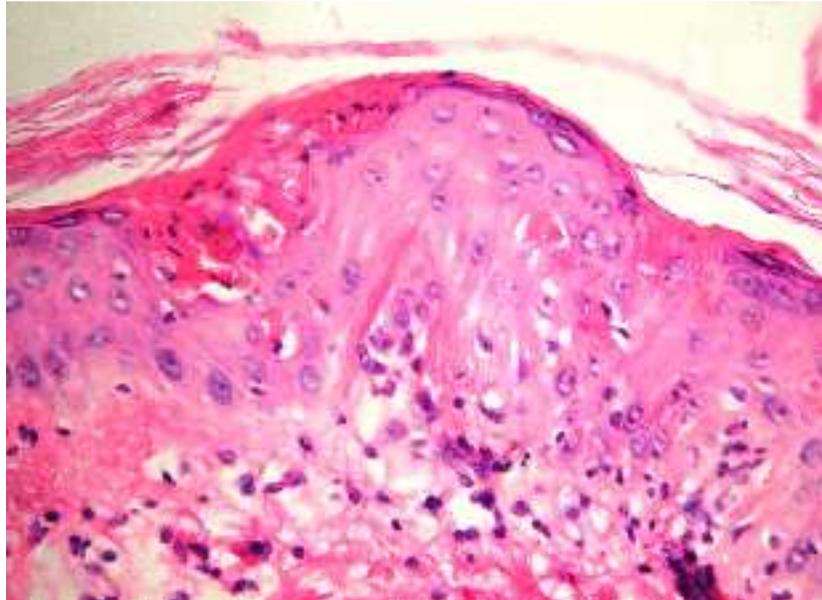


Figura 18. Micrografía teñida con H y E.
Biopsia de Eritema Polimorfo por Penicilina
Nota: Observe focos de disqueratosis en la epidermis.

CAPÍTULO 6.

ANEXOS

RESUMEN DE TABLAS

Tabla 1. Distribución por género.

Tabla 2. Distribución de pacientes por grupo de edad.

Tabla 3. Número de casos.

Tabla 4. Localización de lesiones en los diferentes segmentos del cuerpo.

Tabla 5. Variantes de reacciones cutáneas a fármacos.

Tabla 6. Fármacos asociados a reacciones cutáneas por fármacos.

Tabla 7. Características del estrato córneo.

Tabla 8. Grosor de la epidermis.

Tabla 9. Características inflamatorias de la epidermis.

Tabla 10. Número de biopsias con diferentes tipos de ampollas.

Tabla 11. Hallazgos histopatológicos de la dermis.

Tabla 12. Tipo de células encontradas en el infiltrado inflamatorio.

Tabla 13. Casos con Incontinencia de Pigmento.

RESUMEN DE GRÁFICAS

Grafica 1. Distribución de frecuencias por género.

Grafica 2. Porcentaje de género.

Grafica 3. Frecuencia de edad por grupo.

Grafica 4. Número de casos agrupados por tiempo de evolución.

Grafica 5. Distribución de segmentos afectados.

Grafica 6. Distribución del tipo de dermatosis.

Grafica 7. Porcentaje de pacientes con afectación de mucosas.

Grafica 8. Porcentaje de las reacciones cutáneas adversas a fármacos

Grafica 9 Fármacos responsables de farmacodermias

Grafica 10. Porcentaje de características observadas en el estrato córneo

Grafica 11. Porcentaje de biopsias con paraqueratosis.

Grafica 12. Grado de acantosis en las biopsias de reacciones cutáneas adversas a fármacos.

Grafica 13. Características inflamatorias de la epidermis.

Grafica 14. Número de casos con ampollas en la epidermis.

Grafica 15. Porcentaje de las ampollas en las diferentes farmacodermias.

Grafica 16. Resumen de casos histopatológicos de la dermis.

Grafica 17. Tipo celular del infiltrado inflamatorio.

Grafica 18. Presencia de Incontinencia de Pigmento.

RESUMEN DE FIGURAS

Figura 1. Foto clínica de vasculitis leucocitoclástica.

Nota: Observe Escaras y costras hemáticas en extremidades inferiores.

Figura 2. Micrografía de piel teñida con H y E.

Vista panorámica de una lesión de vasculitis leucocitoclástica.

Nota: Observe el infiltrado perivascular por neutrófilos.

Figura 3. Micrografía de piel teñida con tinción de PAS.

Vista a 40 X de vasculitis leucocitoclástica.

Nota: Observe la necrosis fibrinoide y polvo nuclear de neutrófilos.

Figura 4. Micrografía de piel teñida con H y E.

Biopsia de vasculitis leucocitoclástica

Nota: Vista panorámica

Figura 5. Micrografía de piel teñida con H y E

Vasculitis leucocitoclástica por diclofenaco

Nota. Observe degeneración y necrosis del epitelio.

Figura 6. Micrografía de piel teñida con PAS.

Vasculitis leucocitoclástica

Nota: Observe el infiltrado perivascular y destrucción parcial de la pared vascular.

Figura 7. Micrografía de piel teñida con H y E.

Biopsia de síndrome de DRESS.

Nota: Observe exocitosis de linfocitos, vacuolización focal de la capa basal e infiltrado perivascular mixto de linfocitos y Eosinófilos.

Figura 8. Micrografía de piel teñida con H y E

Biopsia de piel de Síndrome de DRESS.

Nota: Observe el infiltrado inflamatorio en la unión dermoepidérmica

Figura 9.

Síndrome de DRESS. Tinción de PAS.

Nota: Se aprecia vacuolización focal de la capa basal.

Figura 10. Micrografía de piel teñida con H y E.

Nota: Vista panorámica de Eritema pigmentado Fijo, Observe ampolla subepidérmica

Figura 7. Micrografía de piel teñida con H y E a 40 x.
Biopsia de piel de Eritema Pigmentado Fijo.
Nota: Se aprecia ampolla subepidérmica e infiltrado inflamatorio constituido Por linfocitos e Eosinófilos.

Figura 8. Micrografía de piel teñida con H y E
Biopsia de Eritema Pigmentado Fijo
Nota: Observe focos de disqueratosis en el epitelio.

Figura 9. Micrografía de piel teñida con H y E. de dermatosis ampollosa por IgA.
Nota: Ampolla subepidérmica con eosinófilos en su interior.

Figura 10. Micrografía de piel teñida con H y E. Biopsia de dermatosis Ampollosa por IgA.
Nota: Se observan numerosos Eosinófilos en el interior de la ampolla.

Figura 11. Foto clínica de pustulosis exantemática aguda generalizada.
Nota: Dermatosis caracterizada por múltiples pústulas.

Figura 12. Micrografía teñida con H y E. Biopsia de Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada.
Nota: Observe ampolla subepidérmica.

Figura 13. Micrografía teñida con H y E vista a 40 X.
Nota: Pustulosis exantemática aguda generalizada observe Presencia de neutrófilos y eosinófilos.

Figura 14. Micrografía teñida con H y E
Biopsia de Eritema Polimorfo
Nota: Observe la espongiosis en el interior del epitelio.

Figura 15. Micrografía teñida con H y E.
Biopsia de Eritema Polimorfo.
Nota: En el interior del epitelio se aprecia una vesícula intraepidérmica.

Figura 16. Micrografía teñida con H y E.
Biopsia de Eritema Polimorfo
Nota: Observe la ampolla subepidérmica y edema entre las fibras de colágena.

Figura 17. Micrografía teñida con H y E
Biopsia de Eritema Polimorfo por Penicilina
Nota: Observe el infiltrado inflamatorio en la unión dermoepidérmica.

Figura 18. Micrografía teñida con H y E.
Biopsia de Eritema Polimorfo por Penicilina
Nota: Observe focos de disqueratosis en la epidermis.

TABLA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Número de caso: _____ Nombre del
paciente _____

Expediente: _____ Edad: _____

Fecha: _____

I. Datos Clínicos

a) Numero de lesiones

Única

Múltiples

b) Topografía

Cara

Tronco

Extremidades superiores

Extremidades Inferiores

Fármaco responsable: _____ Días de evolución: _____

II. Estrato Córneo

Ortoqueratosis laminar Hiperqueratosis laminar

Ortoqueratosis compacta Hiperqueratosis compacta

Ortoqueratosis en red de canasta Hiperqueratosis en red de canasta

III: Epidermis

Acantosis leve Hiperpigmentación homogénea de la capa basal

Acantosis Moderada Hiperpigmentación focal de la capa basal

Acantosis marcada Necrosis

Espongiosis Exocitosis

Vesícula Intraepidérmica

Vesícula supra basal

Vesícula subepidérmica

IV. Dermis

Edema de las fibras de colágeno

Infiltrado en banda

Infiltrado perivascular

Infiltrado granulomatoso

Vasculitis Linfocítica

Vasculitis Leucocitoclastica

V. Células Presentes:

Linfocitos

Histiocitos

Eosinófilos

Melanófagos

Células Plasmáticas

Diagnostico: _____

Observaciones: _____