



UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA  
FACULTAD DE MEDICINA  
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN DERMATOLOGÍA Y SIFILOGRAFÍA  
HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CARACAS

**ERUPCIONES MEDICAMENTOSAS: PATRONES HISTOPATOLÓGICOS MÁS  
FRECUENTES. ESTUDIO CLÍNICO PATOLÓGICO**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en Dermatología  
y Sifilografía.

Tutor: Elizabeth Ball de Picón

Ayezel Muñoz González

María Pires Rodríguez

Caracas, Enero 2014

## Autorización para la publicación electrónica

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA

VICERRECTORADO ACADÉMICO

SISTEMA DE INFORMACIÓN CIENTÍFICA, HUMANÍSTICA Y TECNOLÓGICA (SICHT)

FECHA: Enero 2014

### AUTORIZACIÓN PARA LA DIFUSIÓN ELECTRONICA DE LOS TRABAJOS DE LICENCIATURA, TRABAJO ESPECIAL DE GRADO, TRABAJO DE GRADO Y TESIS DOCTORAL DE LA UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA.

*Yo, (Nosotros) Ayezel Muñoz y María Pires, autor(es) del trabajo o tesis, Erupciones medicamentosas. Patrones histopatológicos mas frecuentes. Estudio clínico patológico.*

*Presentado para optar: Grado de Especialista en Dermatología y Sifilografía.*

Autorizo a la Universidad Central de Venezuela, a difundir la versión electrónica de este trabajo, a través de los servicios de información que ofrece la Institución, sólo con fines de académicos y de investigación, de acuerdo a lo previsto en la Ley sobre Derecho de Autor, Artículo 18, 23 y 42 (Gaceta Oficial N° 4.638 Extraordinaria, 01-10-1993).

X	<i>Si autorizo</i>
	<i>Autorizo después de 1 año</i>
	<i>No autorizo</i>
	<i>Autorizo difundir sólo algunas partes del trabajo</i>
<i>Indique:</i>	

*Firma(s) autor (es)*

*Ayezel Muñoz*

*C.I. N° 16083570*

*e-mail: ayezel17@gmail.com*

*María Pires*

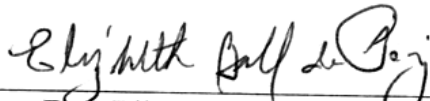
*C.I N° 15.982.638*

*e-mail: maría\_pires22@yahoo.com*

*En Caracas, a los 22 días del mes de Enero de 2014*

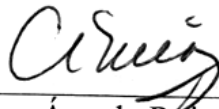
**Nota:** En caso de no autorizarse la Escuela o Comisión de Estudios de Postgrado, publicará: la referencia bibliográfica, tabla de contenido (índice) y un resumen descriptivo, palabras clave y se indicará que el autor decidió no autorizar el acceso al documento a texto completo.

La cesión de derechos de difusión electrónica, no es cesión de los derechos de autor, porque este es intransferible.



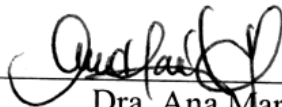
---

Dra. Elizabeth Ball de Picon  
Tutor



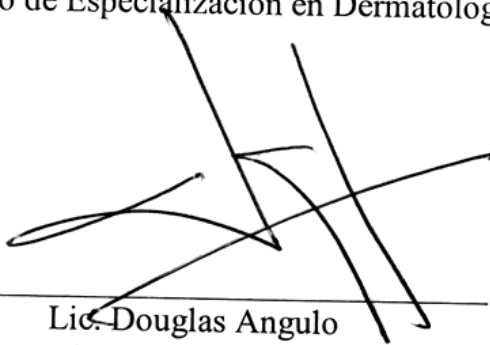
---

Dra. Ángela Ruiz  
Directora del Curso de Especialización en Dermatología y Sifilografía



---

Dra. Ana María Sáenz  
Coordinadora del Curso de Especialización en Dermatología y Sifilografía



---

Lic. Douglas Angulo  
Asesor Estadístico

## **DEDICATORIA**

Al Sagrado corazón de Jesús y mi Virgen del Valle por estar presente e iluminarme día a día.

A mi padre, Ezequiel Muñoz O, ejemplo de constancia e inspiración para cumplir mis metas académicas propuestas.

A mi madre, Aiza González de Muñoz, guía y consejera que día a día me alienta a seguir adelante.

A mi hermano, Ezequiel David Muñoz, mi mejor amigo, mi compañía en los tramos de estudio.

A mi esposo, Juan Miguel Pinto, mi compañero, mi amigo, mi amor y mi mano derecha hoy y siempre.

En especial a mi hija, Paula Andrea Pinto Muñoz, luz de mi vida y mi razón de vivir, esta meta alcanzada hija es para ti, te amo.

Ayezel Muñoz González

## DEDICATORIA

A Dios fuente de luz y sabiduría, porque con su bendición diaria me iluminó para ver coronada con éxitos esta etapa en mi vida. Gracias, señor.

A María santísima, quien bajo la protección de su sagrado manto, me guió hasta alcanzar este sueño. Gracias, madre querida.

A papá y mamá por darme la confianza y el apoyo siempre, gracias a ellos todo ha sido más fácil.

A Luis Alfredo, por llenarme siempre de alegría y satisfacciones.

A Pedro, mi gran compañero, siempre alentándome a continuar y no desfallecer, gracias por tu amor y apoyo.

A María Teresa, por llenarme de motivos para seguir adelante e iluminar nuestras vidas. Te amo hija.

A mis abuelos, han sido ejemplo de vida y de constancia para mí.

A los amigos de ayer, hoy y siempre... Y demás familiares por sus palabras de estímulo y reconocimiento... Gracias, por contar con ustedes.

De todos ellos es también este éxito

María Pires Rodríguez

## ÍNDICE DE CONTENIDO

RESUMEN: .....	vii
INTRODUCCIÓN .....	1
Planteamiento y delimitación del problema: .....	2
Justificación e importancia: .....	3
Antecedentes: .....	4
Marco teórico: .....	9
Objetivos: .....	15
Objetivo general: .....	15
Objetivos específicos: .....	15
Aspectos éticos: .....	15
MÉTODOS: .....	16
Tipo de estudio: .....	16
Población y muestra: .....	16
Criterios de Inclusión: .....	16
Criterios de Exclusión: .....	16
Procedimientos: .....	16
Tratamiento estadístico adecuado: .....	17
RESULTADOS: .....	18
DISCUSIÓN .....	22
CONCLUSIONES: .....	28
RECOMENDACIONES: .....	29
REFERENCIAS .....	31

*Erupciones medicamentosas: patrones histopatológicos más frecuentes*

**Ayezel Muñoz González**, C.I. 16.083570. Sexo: Femenino, E-mail: [ayezel17@gmail.com](mailto:ayezel17@gmail.com).  
Telf.: 04123774660/02129774660. Dirección: Cumbres de Curumo, Caracas, Estado Miranda.  
Curso de Especialización en Dermatología y sifilografía.

**María Pires Rodríguez**, CI 15982639. Sexo: Femenino E-mail: [maria\\_pires22@yahoo.com](mailto:maria_pires22@yahoo.com)  
Telf.: 0416-7697565. Dirección: Puerta Maravén, Punto Fijo, Estado Falcón. Curso de  
Especialización en Dermatología y sifilografía.

Tutor: **Elizbeth Ball**, C.I. 6.815.974. Sexo: Femenino, E-mail: [elizabethball2@gmail.com](mailto:elizabethball2@gmail.com).  
Telf.: 04143276125. Dirección: Altamira, Caracas, Estado Miranda. Especialista en  
Dermatología y sifilografía.

**RESUMEN:**

Las reacciones adversas a medicamentos, tienen diversas expresiones clínicas que pueden imitar otras enfermedades. De allí la importancia del estudio histopatológico de la biopsia de piel para su reconocimiento y diagnóstico.

**Objetivo:** Describir el patrón histopatológico más frecuente en erupciones medicamentosas.

**Métodos:** se seleccionaron las biopsias con diagnóstico histopatológico de erupciones medicamentosas, se recopilaron los datos referentes a edad, sexo, diagnóstico clínico, tiempo de evolución. Se reevaluaron los preparados histológicos, se realizó la descripción del patrón histopatológico y se realizó la correlación clínico- patológica.

**Resultados:** Se incluyeron en el estudio 407 biopsias. El patrón histopatológico más frecuentemente encontrado fue el perivascular superficial sin cambios epidérmicos en 59,95% de casos. Los rasgos histológicos encontrados con mayor frecuencia fueron capilares dilatados, edema dérmico y eritrocitos extravasados. Se obtuvo además una correlación clínico-patológica en el 73% de las biopsias estudiadas.

**Conclusión:** El conocimiento de los hallazgos histopatológicos de erupciones medicamentosa permitirá afinar con mayor precisión los criterios diagnósticos de erupciones medicamentosas, entidad muy frecuente en nuestro medio.

**Palabras clave:** Erupción medicamentosa, características histopatológicas, dermatología.

**ABSTRACT:**

Adverse reactions to drugs have different clinical manifestation that can mimic other diseases. Hence the importance of histopathological examination of the skin biopsy for recognition and diagnosis.

**Objective:** To describe the most common histological patter in drug eruptions.

**Methods:** We selected biopsies with histopathologic diagnosis of drug eruptions, we collected data on age, sex, clinical diagnosis, duration. Histological preparations were reassessed, was the pattern description and underwent histopathological clinicopathological correlation.

**Results:** The study included 407 biopsies. The histopathological pattern was more often found superficial perivascular epidermal unchanged in 59.95% of cases.

The histologic features were found more frequently dilated capillaries, dermal edema and extravasated erythrocytes. It also won clinicopathological correlation in 73% of the biopsies studied.

**Conclusion:** The knowledge of the histopathological findings of drug eruptions will more accurately refine the diagnostic criteria for drug eruptions, frequent entity in our midst.  
**Keywords:** drug eruption, histopathologic features, dermatology.



## INTRODUCCIÓN

La piel es el órgano más extenso del cuerpo humano, con propiedades físicas, químicas y metabólicas específicas y que además es capaz de expresar las agresiones directas o indirectas que sobre ella se ejerzan <sup>(1)</sup>.

Constantemente, sometemos al organismo al consumo de drogas o medicamentos sin detenernos a analizar los efectos adversos que se presentan en los diversos órganos, entre ellos, la piel <sup>(1)</sup>.

La piel está directamente implicada en los procesos de farmacocinética y farmacodinamia de un vasto número de fármacos, razón por la cual es capaz de expresar reacciones adversas en respuesta a los diferentes estímulos medicamentosos <sup>(1)</sup>. Las farmacodermias constituyen el tipo más frecuente de reacción adversa a drogas, sobretodo en pacientes hospitalizados <sup>(2)</sup>, de allí, la importancia para el clínico de reconocer estas entidades, e identificar el fármaco responsable e, iniciar el tratamiento y prevenir nuevos episodios <sup>(3)</sup>.

Las reacciones adversas a medicamentos tienen diversas expresiones clínicas pudiendo imitar otras entidades y confundir al médico en su reconocimiento, por tanto el médico debe tener en cuenta no sólo el examen clínico sino la elaboración de una adecuada historia clínica para identificar el tiempo de evolución, los fármacos sospechosos, la relación temporal con la ingesta del medicamento, la respuesta a la suspensión del mismo, la historia personal o familiar de erupciones medicamentosas <sup>(4)</sup>.

En muchos casos no es posible implicar de manera definitiva al fármaco sino, establecer la existencia de una asociación probable, posible o improbable con ese fármaco. El estudio histopatológico de la biopsia de piel permite confirmar el diagnóstico de erupción medicamentosa, aunque no revele el fármaco responsable <sup>(3,4)</sup>.

Histopatológicamente podemos establecer diagnóstico al realizar la correlación clínica y datos temporales del consumo del fármaco, sin embargo, no existe una descripción histológica o patrón histopatológico específico. Existen hasta la actualidad pocos trabajos que permitan reconocer los patrones más frecuentes en este tipo de dermatosis, para lograr una confirmación diagnóstica rápida y certera <sup>(4)</sup>.

Es por ello que es importante investigar cuál es la frecuencia de presentación de estas erupciones medicamentosas y cuáles son los patrones histopatológicos más frecuentes, según

la expresión clínica específica de cada paciente, así como conocer los cambios epidérmicos y dérmicos, característicos de erupción medicamentosa que permita un diagnóstico clínico orientador o definitivo.

El Hospital Universitario de Caracas es uno de los hospitales con mayor cobertura poblacional en el área metropolitana de Caracas, es centro de referencia nacional para muchas patologías, como las dermatológicas y específicamente, las erupciones medicamentosas. Por otra parte, la sección de dermatopatología constituye una unidad dentro del servicio de dermatología, donde se evalúa gran cantidad de biopsias con diagnóstico de diversas dermatosis, entre ellas aquellas con sospecha clínica de erupciones medicamentosas. Con este trabajo se desea investigar los diferentes patrones histopatológicos de las biopsias de piel de pacientes con diagnóstico o sospecha clínica de erupción medicamentosa, realizar la correlación clínica e histopatológica y determinar la frecuencia de presentación de estas dermatosis en relación a las biopsias de piel tomadas en el servicio de dermatología en los últimos 10 años.

### **Planteamiento y delimitación del problema:**

La definición de “erupciones medicamentosas” propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS), es la siguiente: cualquier efecto nocivo y no intencionado que ocurre con drogas empleadas en el ser humano para la profilaxis, diagnóstico o tratamientos de enfermedades <sup>(5)</sup>. Edwards et al <sup>(6)</sup>, las define como una reacción apreciable, peligrosa o no placentera, resultante de una intervención relacionada al uso del producto médico, que advierte sobre su futura administración y futuro tratamiento, ya sea para alterar su dosis, o retirar el producto.

Las manifestaciones clínicas presentes en pacientes con sospecha clínica de erupciones medicamentosas son variables, y en la mayor parte de los casos requieren el estudio histopatológico que confirme el diagnóstico clínico. Es por ello, que evaluando los preparados histológicos de biopsias de pacientes con sospecha clínica de erupciones medicamentosas y al realizar la correlación clínica e histopatológica podemos llegar a un diagnóstico preciso y determinar el tipo más frecuente de patrón histopatológico observado en erupciones medicamentosas con la finalidad de establecer parámetros de diagnóstico rápido.

Hasta la fecha no existen trabajos publicados que investiguen la frecuencia de correlación clínica y patológica en erupciones medicamentosas y que describan los patrones histopatológicos y características histológicas presentes en estas dermatosis. Por otro lado, las fármacodermias o erupciones medicamentosas constituyen uno de los principales motivos de consulta en el Servicio Dermatología del Hospital Universitario de Caracas. Éstas consideraciones nos llevan a la siguiente pregunta: ¿Cuáles son los patrones histopatológicos más frecuentes encontrados en biopsias con diagnóstico de erupciones medicamentosas, y con sospecha clínica de erupción medicamentosa que acudieron a la consulta externa del Servicio de Dermatología y cuya biopsia fue analizada en la Sección de Dermatopatología del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas, entre Enero de 2001 y Enero de 2011?

### **Justificación e importancia:**

Actualmente la prescripción de medicamentos por el médico, el consumo de éstos por los pacientes y la falta de legislación en relación a la promoción indiscriminada de medicamentos, por parte de las empresas farmacéuticas para la venta de los mismos, se han convertido en la rutina diaria. El problema se acentúa cuando el médico se enfrenta con los efectos adversos y en cualquier sistema u órgano y más específicamente la piel, ya que esta constituye el órgano más extenso y visible del cuerpo.

Las erupciones medicamentosas, constituyen un grupo de dermatosis secundarias a la acción directa de las drogas o bien a la activación del sistema inmunológico contra el fármaco ingerido, y constituyen uno de los motivos de consulta más frecuente en la práctica médica y específicamente en la dermatológica. Se presenta clínicamente de manera variable lo que en muchos casos dificulta un diagnóstico clínico.

En la mayoría de los casos para llegar a una sospecha diagnóstica de erupciones medicamentosas, se debe realizar una historia exhaustiva e interrogar medicamentos y correlacionar el consumo del mismo con la clínica; sin embargo, no siempre se logra el diagnóstico requiriéndose del análisis de biopsias cutánea para afinar la aproximación diagnóstica.

Hasta la fecha no existen trabajos publicados que describan las características histopatológicas y específicamente los patrones histopatológicos presentes en las diferentes formas clínicas de erupciones medicamentosas y que establezcan una correlación entre la

clínica y los hallazgos histopatológicos, facilitando la interpretación de las biopsias, permitiendo un rápido diagnóstico y diferenciándola de otras dermatosis inflamatorias.

### **Antecedentes:**

Pocos investigadores en el área de la dermatología y específicamente de la dermatopatología, se han interesado en describir los cambios histopatológicos más frecuentes en erupciones medicamentosas y su correlación con la clínica.

Yung et al. <sup>(7)</sup> en el año 2002 estudiaron pacientes con clínica de erupción crónica purpúrica con prurito variable, a predominio de miembros inferiores, con antecedente de ingesta de analgésicos antiinflamatorios, acetaminofen, ampicilina, interferon alfa, preparados de vitamina D y diuréticos. Los cambios histopatológicos observados fueron extravasación de eritrocitos a nivel de la dermis papilar, depósitos de hemosiderina y un infiltrado linfocítico perivascular superficial <sup>(7)</sup>. Planteándose que en pacientes con antecedente de uso de los medicamentos ya referidos y clínica de erupción purpúrica, es de esperarse encontrar un patrón histopatológico de dermatitis perivascular superficial con extravasación de eritrocitos <sup>(7)</sup>.

Nikas et al. <sup>(8,9)</sup>, por su parte encontraron que posterior a la ingesta de penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, sulfonamidas, antihistamínicos en general y fármacos inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa <sup>(10-12)</sup>, los pacientes presentaban como manifestación clínica adversa cutánea, habones eritematosos de aspecto urticariano y en otros casos angioedema. A la evaluación histopatológica observaron como característica común un infiltrado perivascular superficial y profundo compuesto por linfocitos, histiocitos, mastocitos y escasos eosinófilos. Concluyeron que la presentación urticariana es la forma de presentación clínica más común en erupciones medicamentosas y su histología se corresponde a un infiltrado perivascular superficial con infiltrado inflamatorio mixto <sup>(9)</sup>.

Brazzelli et al. <sup>(13)</sup> reportaron tres casos, todos pacientes masculinos, con erupción cutánea similar a la pitiriasis rosada inducida por mesilato de imatinib. Clínicamente se manifestaban como máculas eritematosas con descamación periférica en collarete levemente pruriginosas, con una distribución vagamente paralela a las líneas cutáneas de Langer, confinadas a tronco, muslos y brazos, sugiriendo un diagnóstico clínico de pitiriasis rosada de

Gibert atípica <sup>(13)</sup>. Otras drogas principalmente asociadas a este tipo de erupción son: compuestos arsenicales, sales de oro y bismuto, captopril, barbitúricos, clonidina, omeprazol, isotretinoína, penicilamina y terbinafina <sup>(14)</sup>. Desde el punto de vista histopatológico los hallazgos son muy similares a los de la pitiriasis rosada idiopática, es decir, infiltrado perivascular superficial de linfocitos e histiocitos, leve hiperplasia epidérmica, espongiosis focal. Sin embargo, la distinción puede ser la presencia de eosinófilos presente en erupciones medicamentosas <sup>(13,14)</sup>.

Además de la erupción medicamentosa tipo pitiriasis rosada, el patrón histopatológico de espongiosis focal con eosinófilos en dermis puede ser observado en otro tipo de erupciones por drogas como las erupciones fotosensibles, fotoalérgicas y fototóxicas. En la erupción fotosensible por drogas, ocurre la interacción entre el fármaco o sus metabolitos y la luz ultravioleta. De esta interacción resulta una reacción que puede ser fototóxica o fotoalérgica, teniendo como resultado el daño tisular <sup>(14)</sup>. La erupción fotoalérgica por drogas es una respuesta de hipersensibilidad retardada de tipo IV, que requiere la presencia tanto del fotoalergeno como de la radiación de longitud de onda activadora que, para la mayoría de los agentes se encuentra en el rango de la luz ultravioleta A (UVA). Este tipo de respuesta ha sido observada o inducida por clorpromazina, ácido paraaminobenzoico (PABA) y salicilanilidas halogenadas <sup>(15)</sup>. La distribución de la erupción está confinada predominantemente a las áreas fotoexpuestas pero también en zonas no fotoexpuestas. Desde el punto de vista histopatológico, se observa un infiltrado perivascular linfocitario que puede ser superficial o profundo, con un número variable de eosinófilos, edema en dermis papilar y espongiosis más severa en la fase aguda de la erupción <sup>(12,14)</sup>.

Las reacciones fototóxicas son del tipo no inmunológico y los síntomas van a depender de la dosis del fármaco y de la radiación. Se produce habitualmente pocas horas después de la exposición al agente fototóxico y a la radiación UV. Desde el punto de vista clínico se manifiestan como eritema y edema que aparecen a las pocas horas de la exposición desarrollándose en casos graves vesículas y ampollas <sup>(15)</sup>. Histopatológicamente se observa un patrón espongiótico con infiltrado mixto a predominio de neutrófilos, linfocitos e histiocitos, puede haber balonamiento y necrosis epidérmica variable. Los fármacos implicados son quinolonas, tetraciclinas, AINES, sulfas, amiodarona, psoralenos <sup>(12,13,15)</sup>.

Crowson et al. <sup>(16)</sup> encontraron que fármacos como los betabloqueantes, antimaláricos, carbonato de litio, algunos analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, interferón gamma y anti factor de necrosis tumoral alfa, podían inducir erupciones psoriasiformes que, histopatológicamente se caracterizan por hiperplasia psoriasiforme en epidermis, disminución de la capa granular, neutrófilos y paraqueratosis en la capa córnea con un infiltrado inflamatorio mixto en dermis papilar, simulando una psoriasis <sup>(16)</sup>.

Justiniano et al. <sup>(12)</sup> evidenciaron en diferentes muestras histológicas de pacientes con sospecha de erupciones medicamentosas, un patrón de dermatitis de interfase vacuolar. Estas podían tener clínica de eritema multiforme, síndrome de Steven Johnson o de necrolisis epidérmica tóxica. Entre los fármacos que más se asociaron se incluyeron carbamazepinas, tetraciclinas, barbitúricos, sulfonamidas, entre otros <sup>(12)</sup>. Desde el punto de vista histopatológico, en la necrolisis epidérmica, el infiltrado es disperso y la necrosis epidérmica es más extensa, hay infiltrado linfocitario. En el eritema multiforme, se observa infiltrado perivascular superficial compuesto por linfocitos e histiocitos, edema de la dermis papilar y extravasación de eritrocitos, marcada espongiosis y balonamiento que puede dar como resultado la formación de vesículas intraepidérmicas <sup>(17)</sup>. Otras formas clínicas evidenciadas por estos autores fueron erupción similar al lupus eritematoso, donde el patrón histológico correspondió a una alteración vacuolar a lo largo de la unión dermoepidérmica, con algunos queratinocitos necróticos dispersos, infiltrado linfocitario superficial, perivascular y perianexial profundo, daño focal en la interfase y depósitos de mucina entre los haces de colágeno en la dermis superficial <sup>(17)</sup>.

Otros estudios han evidenciado la presencia histológica de un patrón liquenoide en erupción medicamentosa <sup>(18,19)</sup>. Clínicamente pueden ser divididos en 3 grupos basados en la apariencia clínica: uno con características clínicas de erupciones medicamentosas similares al liquen plano, otro con una morfología papular y macular no específica, y por último otro con lesiones clínicamente similares a la psoriasis. Histológicamente muestran un patrón liquenoide caracterizado por un infiltrado linfocitario alrededor del plexo vascular superficial, con alteración vacuolar en la unión dermo-epidérmica y queratinocitos disqueratósicos dispersos <sup>(11, 12,19)</sup>. Las reacciones liquenoides pueden ocurrir a las semanas de haber iniciado la terapia anti-factor de necrosis tumoral (anti-TNF) o meses después; afortunadamente estas erupciones

tienen buen pronóstico, algunos pacientes se recuperan completamente. Cuando se presenta la erupción liquenoide resulta difícil decidir si se suspende o no el inhibidor del TNF, la decisión se tomará según cada caso en particular, basada en la extensión de la erupción y severidad de la enfermedad inmune del paciente <sup>(19)</sup>.

Existen otros estudios que reportan que la erupción medicamentosa se puede presentar como una erupción linfomatosa. Este tipo de erupción es similar a los linfomas tanto clínica como histopatológicamente. Clínicamente se caracteriza por pápulas eritematovioláceas y/o nódulos que aparecen de forma insidiosa desde semanas a meses, incluso años luego de haber iniciado el fármaco <sup>(20)</sup>. Histopatológicamente, se observa un infiltrado linfocítico denso nodular o difuso a nivel de dermis papilar y reticular, pudiendo involucrar o no el tejido subcutáneo, estos linfocitos pueden tener núcleos atípicos. Los fármacos implicados en dichos estudios incluyeron bloqueantes de los canales de calcio, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas H1 y H2, fenitoina y otros anticonvulsivantes <sup>(20)</sup>.

Otra forma de presentación de las erupciones por drogas es la que podemos ver posterior al uso de factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Esta forma de erupción es denominada granulomatosa, y clínicamente se evidencia una erupción maculopapular y en la histología un infiltrado compuesto principalmente por histiocitos <sup>(20)</sup>.

Kuechle y Wiadrowski <sup>(21,22)</sup> describieron en pacientes con sospecha de erupción inducida por drogas un patrón vesículo-ampollar similar a las lesiones presentes en la dermatosis lineal por IgA, eritema multiforme, penfigoide ampollar y dermatitis herpetiforme. Histopatológicamente se observa una dermatitis neutrofílica en la interfase con infiltrado eosinofílico alrededor de los vasos del plexo vascular superficial, y formación de ampollas subepidérmicas. Además de estas formas clínicas se describe el pénfigo inducido por drogas, clínicamente similar al pénfigo foliáceo, manifestado como pequeñas vesículas y ampollas flácidas y escamo-costras. Histopatológicamente se caracterizan por cambios poco específicos de paraqueratosis, espongirosis e infiltrado linfocítico y de eosinófilos en la dermis. La epidermis evidencia acantolisis en las ampollas que se localizan en la parte superior del estrato espinoso. En la mayoría de los casos se encontró asociación con captopril, enalapril, penicilamina, cefalosporinas <sup>(23)</sup>. El penfigoide ampollar inducido por droga clínicamente es similar a las lesiones del penfigoide ampollar clásico, resuelve de forma espontánea al suspender el agente causal. Las drogas involucradas son amoxicilina, ampicilina, penicilina,

captopril y betabloqueantes. Histopatológicamente se observan ampollas subepidérmicas, con un número abundante de eosinófilos y se puede observar infiltrado linfocitario con eosinófilos de localización intersticial y perivascular <sup>(24,12)</sup>.

Dentro del patrón vesicular se incluyen además un patrón de reacción clínica denominado, pustulosis exantemática aguda generalizada. Es más frecuente con el uso de los inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa y el interferón gamma <sup>(25)</sup>. Lin reporta una lista de 63 fármacos que causan pustulosis exantemática aguda generalizada y define 5 criterios: 1) pústulas no foliculares sobre extenso eritema, 2) cambios histopatológicos específicos, 3) fiebre mayor a 38°C, 4) neutrofilia periférica por encima de  $7 \times 10^9$  y evolución aguda con resolución espontánea de las pústulas en 15 días <sup>(24)</sup>.

Otro patrón que se ha descrito en los trabajos sobre erupciones por drogas es el vasculítico <sup>(26)</sup>. Vasculitis es un término que se refiere a la inflamación de los vasos sanguíneos con daño de las paredes de los vasos, y algunas veces oclusión de la luz de los mismos. Cuando es inducida por drogas, generalmente es un proceso localizado que afecta principalmente la piel; clínicamente se caracteriza por pápulas purpúricas, algunas veces pruriginosas. Histológicamente la vasculitis inducida por drogas es similar a otras vasculitis leucocitoclásticas, caracterizadas por un infiltrado inflamatorio rico en neutrófilos a nivel de las vénulas postcapilares con daño en las paredes de los vasos <sup>(26)</sup>.

Otra dermatosis inducida por drogas menos frecuentes son las erupciones acneiformes, llamadas así por su similitud al acné. Consisten en pápulas o pústulas. Están asociadas al uso de esteroides sistémicos, tetraciclinas, vitaminas B1, B6, B12, azatioprina, ciclosporina y etretinato. Histopatológicamente los hallazgos son similares al acné vulgar a excepción del comedón; se observa espongiosis infundibular, edema perifolicular, infiltrado neutrofílico y linfocitario a nivel perivascular y periinfundibular <sup>(12)</sup>.

La foliculitis eosinofílica o enfermedad de Ofuji, constituye otra forma de presentación de erupciones medicamentosas y se manifiesta como pápulas o pústulas foliculares. Los fármacos implicados son la carbamazepina, alopurinol, minociclina, metotrexate, 5-fluouracilo. Histopatológicamente se observa foliculitis eosinofílica con células mononucleares e infiltrado eosinofílico que se extiende a las glándulas sebáceas <sup>(12)</sup>.

Dos patrones histopatológicos de erupción medicamentosa observados con poca frecuencia son el patrón fibrosante y el paniculítico. En el fibrosante clínicamente el paciente



se presenta con cambios esclerodermiformes, generalmente secundarios a la inyección de vitamina K, bleomicina, ácido valproico, fosinopril, entre otros. Los hallazgos histopatológico consistente en haces de colágeno densos a nivel de la dermis y tejido subcutáneo <sup>(12)</sup>. El patrón paniculítico, se observa principalmente al administrar drogas directamente a la piel, entre ellas, imatinib, dasatinib, antagonistas de la tirosin-quinasa, ciprofloxacina, anticonceptivos orales, atenolol e inhibidores de proteasas. Dependiendo del fármaco implicado se pueden observar paniculitis septal y/o lobulillar <sup>(13)</sup>.

### **Marco teórico:**

En la actualidad el uso creciente de medicamentos y el rápido desarrollo de nuevos agentes terapéuticos, han ocasionado el aumento en la frecuencia de las reacciones adversas a drogas, las cuales asumen una multiplicidad de aspectos clínicos que van, desde lesiones únicas hasta cuadros generalizados a veces de curso fatal.

Una reacción adversa a las drogas es cualquier respuesta indeseable, nociva y no intencional que ocurre a las dosis usuales para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad; esta definición incluye idiosincrasia, intolerancia e hipersensibilidad pero excluye intoxicación intencional o accidental y abuso o fallas en el régimen de prescripción <sup>(27)</sup>.

Existen aproximadamente 1.000 medicamentos de uso común, de los cuales casi la mitad causan erupción cutánea. Pacientes hospitalizados, quienes están expuestos a una diversidad de drogas, tienen un 40% de posibilidad de presentar efectos medicamentosos indeseados <sup>(27)</sup>. Por otra parte, el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos hace que el riesgo de presentarse dichas reacciones sea cada vez mayor.

En la práctica clínica las erupciones por droga constituyen un frecuente motivo de consulta y en EE.UU comprende el 2% del total de consultas en los departamentos de dermatología y el 5% de las admisiones de los pacientes al área de hospitalización de éste servicio <sup>(18)</sup>. La epidemiología de las reacciones adversas a drogas es difícil de establecer por métodos de recolección de datos convencionales, que muchas veces son cuestionables <sup>(28)</sup>. Los efectos secundarios pueden ser vistos después de meses o años de uso del medicamento y se relaciona más frecuentemente con el sexo femenino, aumentando a su vez la incidencia con la edad y el número de medicamentos recibidos <sup>(29)</sup>. Por otro lado, los pacientes con algún compromiso del sistema inmunológico congénito o adquirido,

pacientes con infección por HIV o uso de tratamiento inmunosupresor han incrementado también la prevalencia e incidencia de erupciones por drogas <sup>(19)</sup>.

En nuestro país Venezuela, existen pocos trabajos que reporten la epidemiología de las erupciones medicamentosas en la población, sin embargo encontramos que en el año 2008, Martín et al. <sup>(30)</sup> publicaron un trabajo realizado en el Servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas donde afirman que resulta difícil obtener datos precisos sobre la incidencia de las erupciones medicamentosas, pero se estima que éstas constituyen uno de los efectos adversos más comunes al uso de medicamentos; encontraron desde septiembre de 2001 a septiembre de 2004 una frecuencia de 209 casos (4.4%) del total de pacientes evaluados. De los 209 pacientes con erupción medicamentosa, 104 (49.7%) correspondían al sexo masculino y 105 (50.2%) al sexo femenino, con un rango de edad comprendido entre 8 meses y 92 años, y un promedio de 44.08 años. Los medicamentos desencadenantes fueron: carbamazepina, difenilhidantoína y fenobarbital. Los síntomas se iniciaron entre la primera y octava semana de la exposición a la droga y las manifestaciones clínicas de los pacientes incluyeron fiebre, erupción cutánea que varió desde erupciones morbiliformes hasta eritrodermia, con significativo edema facial y linfadenopatía. Histológicamente, se observaron cambios compatibles con erupción por drogas, observándose capa córnea extensa paraqueratosis, acantosis irregular, mínima espongirosis y numerosos queratinocitos necróticos aislados en todos los niveles de la epidermis. En dermis, denso infiltrado linfohistiocitario, con tendencia a ser liquenoide ocupando toda la dermis papilar, con presencia de numerosos eosinófilos, algunos neutrófilos y melanófagos. Concluyen además que el espectro clínico de las erupciones medicamentosas es sumamente amplio pasando por erupciones morbiliformes benignas hasta formas severas que pueden comprometer la vida del paciente como el síndrome de Steven-Johnson o la necrolisis epidérmica tóxica <sup>(30)</sup>.

Por otro lado, la expresión clínica es muy variada. A continuación se describen las formas clínicas más frecuentes de erupción medicamentosa y sus características histopatológicas<sup>(3)</sup>:

Erupción morbiliforme: es la forma clínica más frecuente caracterizada por maculas y pápulas que confluyen formando placas, dando lugar a patrones concéntricos e irregulares. Histopatológicamente se caracteriza por infiltrado perivascular superficial o superficial y profundo rico en linfocitos y variable número de eosinófilos.

**Erupción urticariforme:** se presenta de forma súbita, con aparición de habones o de placas eritematopapulosas, muy pruriginosas que desaparecen en algunas horas, aunque la recurrencia de las lesiones puede perpetuar el cuadro. Histopatológicamente se presenta con un infiltrado inflamatorio perivascular superficial e intersticial escaso compuesto por linfocitos y eosinófilos con algunos neutrófilos, mastocitos, edema dérmico, dilatación de capilares y edema de endotelio.

**Eritema multiforme menor:** se caracteriza por la aparición de múltiples máculas y pápulas configuración en diana que suelen iniciarse en el centro del tronco, pero rápidamente se extienden distribuyéndose de manera simétrica, abarcando extensas regiones de la superficie corporal, aunque suelen afectar más intensamente al tronco y las regiones acrales de los miembros. No afecta mucosas o se afecta una sola región mucosa. En la histopatología se evidencia dermatitis de interfase vacuolar, infiltrado inflamatorio perivascular linfocitario, edema de dermis papilar, ampollas subepidérmica, exocitosis y espongirosis, necrosis epidérmica variable. En general, dichas las lesiones son de inicio brusco, a los pocos días de recibir el medicamento y se resuelven prontamente luego de la suspensión del mismo. Rara vez, en caso de no suspenderse el fármaco la erupción pueda evolucionar a cuadros más severos, con compromiso de extensas áreas de la superficie corporal y de más de una mucosa como el síndrome de Stevens-Johnson; histológicamente se presenta con necrosis epidérmica, infiltrado inflamatorio perivascular escaso linfocitario, sin vasculitis.

**Eritema fijo medicamentoso:** caracterizado clínicamente por maculas eritematosas, redondas u ovals de bordes netos, únicas o múltiples, que se presentan luego de la exposición al fármaco. A veces con formación de ampollas y cuando el paciente deja de tomar la droga, la lesión se torna parduzca y color pizarra, para desaparecer después de varios meses. Si el fármaco se administra nuevamente, la erupción se reactiva en el mismo sitio o pueden aparecer otras lesiones nuevas. En la histopatología se evidencian queratinocitos necróticos, vacuolización de la capa basal, infiltrado inflamatorio linfocitario perivascular superficial con variable número de eosinófilos e incontinencia del pigmento.

**Dermatitis exfoliativa o eritrodermia:** eritema y descamación, asociados en ocasiones a vesículas y exudación, compromete a la casi totalidad de la superficie corporal y cuya histología es inespecífica, sin embargo con frecuencia se evidencia espongirosis e infiltrado inflamatorio con predominio de linfocitos y eosinófilos.

Erupciones liquenoides por drogas: son clínicamente indistinguibles del liquen plano, pero la falta de compromiso mucoso y ungueal, ayuda al diagnóstico diferencial. Histopatológicamente encontramos una dermatitis de interfase liquenoide linfocitaria, que a diferencia del liquen plano presenta paraqueratosis y en ocasiones, eosinófilos.

Reacciones fototóxicas: aparecen pocas horas después de la exposición a la luz ultravioleta con eritema, edema y en ocasiones ampollas seguidas de descamación y pigmentación residual en zonas fotoexpuestas. Histopatológicamente se evidencia, queratinocitos necróticos, paraqueratosis e infiltrado inflamatorio perivascular superficial y profundo con predominio de linfocitos.

Reacciones fotoalérgicas: se manifiestan en pacientes previamente sensibilizados y se presentan con una erupción eritematosa, edematosa o eczematosa en zonas fotoexpuestas y no fotoexpuestas, que persisten días o semanas después de la exposición solar. Histológicamente se evidencia espongirosis, exocitosis de linfocitos y variable número de eosinófilos en el infiltrado dérmico.

Erupciones vesículo-ampollares: son producidas por mecanismos autoinmunes y se caracterizan por vesículas o ampollas de distribución variable, clínicamente pueden simular al pénfigo vulgar y penfigoide ampollar, entre otras. En su histología observamos vesículas intraepidérmicas con acantolisis o ampollas subepidérmicas con infiltrado inflamatorio a predominio de linfocitos, eosinófilos o neutrófilos, idénticas a dermatosis ampollares autoinmunes no medicamentosas.

Erupciones pustulosas y acneiformes: son una manifestación común de toxicodermia, de las cuales el acné esteroide es el más frecuente. Histológicamente se pueden evidenciar acúmulos de neutrófilos en epidermis y dentro y alrededor de las unidades folículo sebáceas. En dermis, un infiltrado linfocitario con variable número de neutrófilos.

Erupción purpúrica o tipo vasculitis: se presenta generalmente en las extremidades inferiores como maculas, pápulas, placas o incluso vesículas o ampollas hemorrágicas. Las maculas purpúricas no se blanquean con la vitopresión, sugiriendo una vasculitis. En las biopsias se evidencia necrosis fibrinoide de la pared de los pequeños vasos del plexo vascular superficial e infiltrado neutrofilico que infiltra la pared del vaso en los casos que cursan con vasculitis <sup>(30)</sup>. Sin embargo, se observan erupciones purpúricas sin vasculitis, con escaso

infiltrado inflamatorio y extravasación de eritrocitos, con variables acúmulos de hemosiderina de acuerdo al tiempo de evolución de las lesiones.

Existen muchas otras manifestaciones clínicas de las farmacodermias, incluyendo alopecias, trastornos de pigmentación, alteraciones ungueales, etc, que abarcan casi todas las expresiones clínicas de las enfermedades de la piel. Estas diversas expresiones clínicas se correlacionan con los diferentes patrones histopatológicos observados en enfermedades inflamatorias <sup>(31)</sup>.

Con la finalidad de organizar los criterios histológicos que orientaran al diagnóstico histopatológico específico de las diversas enfermedades inflamatorias, Ackerman definió los llamados patrones histopatológicos. En una analogía conocida comparó la precisión del ornitólogo experimentado para identificar en fracciones de segundos, pájaros que estén volando o parcialmente camuflados. Igualmente impresionante para el principiante en dermatopatología es la facilidad con la que el experimentado hace diagnósticos cuando evalúa las piezas histológicas. Los patrones histopatológicos son guías diagnósticas para determinar el proceso histopatológico en cuestión, éstos no son rígidos ni inviolables de hecho existen excepciones en las diversas categorías <sup>(31)</sup>. Para su mejor comprensión algunas características de cada patrón merecen ser mencionadas. Los patrones histopatológicos se agrupan en <sup>(31)</sup>:

Patrón de dermatitis perivascular superficial: Infiltrado inflamatorio ubicado en la periferia de los vasos de los plexos superficiales; los cambios epidérmicos pueden estar ausentes o pueden presentarse cambios epidérmicos como espongiosis (edema intercelular), hiperplasia psoriasiforme (proliferación de las células del estrato córneo de la epidermis) o cambios en la unión dermo-epidérmica como vacuolización de la capa basal o infiltrado liquenoide que borra la unión dermo-epidérmica (dermatitis de interfase vacuolar o liquenoide) <sup>(31)</sup>.

Patrón de dermatitis perivascular superficial y profundo: Infiltrado inflamatorio rodeando las paredes de los vasos de los plexos vasculares de la dermis superficial y profunda acompañado o no de los cambios epidérmicos antes mencionados (espongiótico, psoriasiforme, liquenoide) <sup>(31)</sup>.

En cada uno de estos patrones puede predominar algún tipo de célula inflamatoria: linfocitos, neutrófilos, eosinófilos o histiocitos <sup>(31)</sup>.

Patrón nodular y difuso: El patrón nodular denota un denso infiltrado de células inflamatorias con capacidad de formar configuraciones morfológicas similares a nódulos, y el patrón difuso se caracteriza porque el infiltrado se distribuye entre las fibras de colágeno. Al igual que el resto de los patrones histopatológicos, este patrón se puede subclasificar a su vez dependiendo del tipo celular involucrado, es decir, si hay predominio de linfocitos, neutrófilos, eosinófilos, mastocitos o células plasmáticas <sup>(31)</sup>.

Patrón de dermatitis pustular y vesicular intraepidérmica: Los mecanismos de formación de vesículas son tres: espongiósis, balonamiento y acantolisis. La espongiósis ocurre por edema intercelular, el balonamiento a edema intracelular y la acantolisis es secundaria a la pérdida de las uniones intercelulares. Las vesículas pueden ser intracorneales, subcorneales o intraepidérmicas en la capa espinosa de la epidermis <sup>(31)</sup>.

Patrón de dermatitis ampollar subepidérmica: Histológicamente se caracteriza por formación de vesículas subepidérmicas con infiltrado inflamatorio de variable densidad <sup>(31)</sup>.

Patrón tipo vasculitis: Se caracteriza histológicamente por presentar depósito de material fibrinoide intramural o trasmural, infiltrado inflamatorio aingiocéntrico o angioinvasivo y disrupción de la pared del vaso, polvo nuclear y eritrocitos extravasados <sup>(31)</sup>.

Patrón tipo foliculitis y perifoliculitis: Este patrón implica distribución del infiltrado inflamatorio alrededor de los vasos del tejido conectivo perifolicular y alrededor del folículo piloso <sup>(31)</sup>.

Patrón fibrosante: Constituye un patrón caracterizado por un aumento en número y grosor de las fibras de colágeno, como consecuencia de una previa destrucción de las fibras de colágeno y en compensación los fibroblastos producen más colágeno <sup>(31)</sup>.

Patrón paniculitis: Este patrón se caracteriza por presentar células inflamatorias en los lóbulos o en los septos del tejido adiposo que en circunstancias se pueden solapar. Se pueden o no acompañar de vasculitis de pequeños y/o grandes vasos <sup>(31)</sup>.

Se ha descrito que el patrón más frecuente es el patrón perivascular y menos frecuentemente el patrón nodular <sup>(31)</sup>.

**Objetivos:****Objetivo general:**

Caracterizar los patrones clínicos e histopatológicos más frecuentes en las erupciones medicamentosas, de pacientes que asisten al servicio de dermatología del Hospital Universitario de Caracas, durante el período de Enero de 2001 a Enero de 2011.

**Objetivos específicos:**

1. Determinar la frecuencia por edad de erupciones medicamentosas.
2. Caracterizar la prevalencia de erupciones medicamentosa según sexo.
3. Definir el tiempo de evolución de las lesiones en el momento del diagnóstico.
4. Identificar la incidencia de erupciones medicamentosas según fármaco asociado.
5. Identificar la frecuencia de presentación de los diferentes patrones clínicos e histopatológicos en erupciones medicamentosa.

**Aspectos éticos:**

En la presente investigación se tomaron en cuenta los principios básicos de bioética. Se respetó el principio de beneficencia, ya que la intención es ampliar los conocimientos dermatológicos en el área, para promover el bien y ayudar en el diagnóstico de erupciones medicamentosas. Se respetó el principio de no maleficencia, ya que no se indujo daño a la salud de los pacientes.

## **MÉTODOS:**

### **Tipo de estudio:**

Se trató de un estudio retrospectivo descriptivo.

### **Población y muestra:**

Como población se tomaron en cuenta las biopsias procesadas en la Unidad de Dermatopatología procesadas entre Enero de 2001 y Enero de de 2011.

La muestra fue intencional, no probabilística estando constituida por el mismo número de pacientes admitidos con diagnóstico histopatológico de erupciones medicamentosas en el período referido.

### **Criterios de Inclusión:**

1. Pacientes con diagnóstico histopatológico de erupción medicamentosa.

### **Criterios de Exclusión:**

1. Pacientes con sospecha clínica de erupción medicamentosa pero con un diagnóstico histopatológico final distinto al de erupción medicamentosa
2. Pacientes con clínica de eritema multiforme mayor o necrolisis epidérmica tóxica, ya que se consideró que estos casos son siempre inducidos por drogas y no hay dudas diagnósticas histopatológicas.

### **Procedimientos:**

Para identificar la muestra conformada por aquellos pacientes con diagnóstico histopatológico de erupciones medicamentosas, se revisaron los cuadernos de archivos de biopsia de lesiones de piel de la sección de Dermatopatología del servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas, donde se asientan los datos clínicos e histológicos de cada



paciente. El instrumento de recolección de datos fue diseñado por las investigadoras y la tutora para tal fin donde se registraron las variables a estudiar (ver anexo A).

Una vez obtenidos los números de biopsias con el diagnóstico de interés ya referido, se procedió a la reevaluación de las láminas histológicas teñidas con hematoxilina y eosina, con el uso de la microscopía de luz, en los casos en que las láminas estuviesen deterioradas se realizó recoloración de las mismas. Se procedió a obtener los siguientes datos a través de una hoja de recolección diseñada para tal fin: 1) año de la biopsia, 2) edad, 3) sexo, 4) diagnóstico clínico, 5) tiempo de evolución, 6) número de biopsia 7) patrón histológico dérmico: dermatitis perivascular: superficial, superficial y profundo, nodular, difuso; vesículo ampollar, pustuloso, vasculitis, destacándose el componente celular de dicho infiltrado; 8) patrón epidérmico: capa córnea, capa granulosa, capa espinosa y sus cambios como acantosis, patrón de reacción tisular tipo esponjiforme, psoriasiforme, liquenoide, queratinocitos necróticos, balonamiento y vacuolización de la capa basal.

Por último se determinó cuál es el patrón histopatológico más frecuentemente observado en erupciones medicamentosas y la correlación con la clínica de paciente y el fármaco que pudiese estar asociado.

### **Tratamiento estadístico adecuado:**

Se calculó el promedio y la desviación estándar de las variables continuas y en el caso de las variables nominales se calculó su frecuencia y porcentaje. Los datos estadísticos obtenidos se dispusieron en las tablas de una y dos entradas, así como también se elaboraron gráficos de sectores, de barras simples y compuestas de la información estadística compilada. Para efecto de registro de la información se utilizó una hoja de cálculo en Excel y los cálculos estadísticos se realizaron con JMP-SAS versión 10.0.

## RESULTADOS:

De un total de 17.482 biopsias reportadas entre el 1 de Enero del 2001 y el 1 de Enero del 2011, 431 casos cumplieron los criterios de inclusión de este estudio, correspondiendo al 2,47% de las biopsias leídas en ese período. De estas sólo 407 biopsias (2,32%), pudieron ser recuperadas de los archivos y algunas fueron teñidas de nuevo con coloración de hematoxilina-eosina.

El rango de edad de los pacientes osciló entre 1 año y 92 años con una media de 42,53 años (Gráfico 1). De los 407 casos, 234 casos (57%) correspondieron al sexo femenino y 170 casos (42%) al masculino, en 3 casos (1%) no se obtuvo el dato. Relación F/M de 1,37 (Gráfico 2).

El tiempo de evolución de las lesiones fue reportado en 347 casos correspondiendo al 85,25 %. Se evidenció una extensa variabilidad en el tiempo de evolución que osciló desde un día hasta 60 meses, con una media de 2,15 meses. En 270 casos (66,3%) el tiempo de duración de la enfermedad fue menor a un mes, seguido por 1 a 6 meses en 52 casos (12,8%), 6 a 12 meses en 12 casos (2,9%) y más de 12 meses en 13 casos (3,2%) (Gráfico 3).

En relación a la presentación de erupciones medicamentosas por año encontramos, que la mayoría de los casos se observaron entre los años 2003 a 2007, con un pico en el año 2005 (Gráfico 4).

Con respecto a la presentación clínica, en el 100% de los casos se obtuvo la descripción clínica de las lesiones. La presentación clínica más frecuente fue la erupción morbiliforme en 129 casos (31,69%), seguido por eritema multiforme menor en 53 casos (13,02%), erupción psoriasiforme en 46 casos (11,3%), erupción papular en 44 casos (10,81%), eritrodermia en 24 casos (5,89%), erupción liquenoide en 22 casos (5,4%), erupción urticariforme en 21 casos (5,15%), erupción vesículo-ampollar en 18 casos (4,42%), erupción purpúrica en 17 casos (4,17%), erupción fotosensible en 5 casos (1,22%), erupción folicular en cuatro casos (0,98%). Erupción micropapular, erupción similar a una dermatitis de contacto, erupción tipo vasculitis y erupción pustular en 3 casos respectivamente (0,73%). Erupción fototóxica, PLEVA, paniculitis y eritema nodoso cada una con 2 casos (0,49%) , y por último de manera menos frecuente con un solo caso cada una encontramos la presentación clínica tipo dermatitis herpetiforme y tipo granuloma anular. (Gráfico 5).

Las drogas implicadas fueron especificadas solo en 80 casos (19,65%) del total, por lo que es importante resaltar que existe un subregistro en dicha información. Los anticonvulsivantes fueron reportados con mayor frecuencia en 16 casos (20%), seguido por el grupo de antibióticos en 12 casos (15%) incluyendo penicilinas, glicopéptidos y lincosaminas con 6, 4 y 2 casos respectivamente. Los antihipertensivos fueron causa de erupción medicamentosa en 9 casos (11,25%) y dentro de este grupo en primer lugar los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en 4 casos, betabloqueantes en 3 casos y antagonistas de los canales de calcio en 2 casos. Antirretrovirales y los quimioterápicos en 8 casos para cada grupo, es decir, 10% de los reportados. Los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos fueron causa de erupción medicamentosa en 7 casos (8,75%), hipoglicemiantes en 5 de los casos reportados (6,25%) y de manera menos frecuente los analgésicos en 4 casos (5%), anticoagulantes en 3 casos (3,75%), seguido por esteroides y antimaláricos en 2 casos (2,50%) y bifosfonatos, inmunomoduladores, antidiarreicos y azoles en un caso para cada grupo de drogas respectivamente, correspondiendo al 1,25% (Gráfico 6).

El patrón histopatológico más frecuentemente encontrado fue el perivascular superficial en 244 biopsias (59,95%) (Foto 1). El segundo en frecuencia fue el patrón perivascular superficial y profundo en 42 biopsias (10,31%), seguido por el patrón vesículo-ampollar en 34 casos (8,35%), patrón nodular y difuso en 28 biopsias (6,87%), patrón tipo vasculitis en 26 casos (6,38%), ampollar subepidérmico en 21 casos (5,15%) y foliculitis en 12 casos (2,94%). No se evidenciaron casos con patrón de alopecia ni de paniculitis (Tabla 1).

Al analizar los cambios epidérmicos de cada patrón de manera individual encontramos que en el grupo de 244 biopsias con patrón perivascular superficial, 183 casos (75%) tenían cambios epidérmicos y 61 casos (25%) no tenían cambios epidérmicos. La acantosis psoriasiforme fue el cambio epidérmico más frecuente observándose en 72 casos (39,34%), en segundo lugar la vacuolización de la capa basal (o patrón de interfase vacuolar) (Foto 2) en 45 casos (24,59%) y en tercer lugar el patrón de interfase liquenoide en 37 casos (20,21%). La espongirosis (Foto 3) se observó en 29 casos (15,84%) y en ningún caso se evidenció balonamiento. (Gráfico 7). En conjunto las biopsias con cambios histopatológicos en la unión dermoepidérmica de tipo vacuolar o liquenoide (Foto 4) constituyeron un total de 82 (44,8 %) siendo entonces los cambios de interfase vacuolar o liquenoide la alteración epidérmica más frecuentemente encontrada.

En las biopsias con patrón perivascular superficial, el infiltrado inflamatorio fue linfocitario en 110 casos (45,08%), con linfocitos y eosinófilos en 86 casos (35,34%), con linfocitos y neutrófilos en 29 casos (11,8%), con linfocitos, eosinófilos y neutrófilos en 3 casos (1,2%) y con otras células como histiocitos y plasmocitos en 16 casos (6,5%) (Gráfico8). Es decir, la presencia de eosinófilos (Foto 5) favorece el diagnóstico de erupción medicamentosa, pero su ausencia no lo descarta ya que un 45 % de las biopsias presentaron un infiltrado inflamatorio exclusivamente linfocitario.

En el patrón perivascular superficial y profundo, no se observaron cambios epidérmicos en 25 biopsias (59,52%) y si se observaron en 17 (40,47%). Estos cambios epidérmicos en orden de frecuencia fueron: espongiosis en 10 casos (58,82%) y vacuolización de la capa basal en 7 casos (41,17%). (Gráfico 9). En el infiltrado dérmico encontramos un infiltrado de linfocitos en 16 casos (38,09%), mixto con linfocitos y eosinófilos en 12 casos (28,57%), infiltrado mixto de linfocitos, eosinófilos y neutrófilos en 10 casos (23,80%), linfocitos y neutrófilos en 4 casos (9,52%). (Gráfico 10). De nuevo, la presencia de eosinófilos se observó en 52,3 % de las biopsias, pero su ausencia no descarta el diagnóstico de erupción medicamentosa.

En el patrón nodular y difuso, encontramos 28 biopsias de las cuales 22 (78,57%) no presentaban cambios epidérmicos y 6 casos (21,42%) sí lo presentaban. El más común de estos cambios fue el psoriasiforme en 5 casos (21,42%) y espongiosis en 1 caso (16,66%). (Gráfico 11). Con respecto al tipo de infiltrado dérmico presente en el patrón nodular y difuso encontramos en 16 casos (57,14%) un infiltrado compuesto de linfocitos y eosinófilos; en 5 casos (17,85%) un infiltrado de predominio linfocítico. En 5 casos (17,85%), un infiltrado de linfocitos y neutrófilos y en 2 casos (7,14%) un infiltrado compuesto por linfocitos, eosinófilos y neutrófilos. (Gráfico 12).

La vasculitis se observó en 26 biopsias, de las cuales en el 100% de los casos correspondió a afectación de la pared de los pequeños vasos en dermis papilar, por un infiltrado mixto compuesto por linfocitos, neutrófilos y con necrosis fibrinoide de la pared y polvo nuclear, características éstas de una vasculitis leucocitoclástica de pequeños vasos o vasculitis por hipersensibilidad.

Dentro de los patrones ampollares, el más frecuentemente observado fue el patrón vesículo-pustular intraepidérmico (Foto 6) en 34 casos (8,35%) del total de biopsias evaluadas.

El patrón ampollar subepidérmico se encontró en 21 casos (5,15%) del total de biopsias con criterios de inclusión. El infiltrado inflamatorio fue en su mayoría mixto, compuesto por linfocitos, eosinófilos y neutrófilos en 15 casos (71,42%); y de linfocitos y neutrófilos en 6 casos (28,57%). (Gráfico13).

El patrón tipo foliculitis se encontró en 12 casos (2,94 %) del total de biopsias evaluadas compuesto por linfocitos, eosinófilos y neutrófilos en el 100% de los casos.

Los patrones tipo alopecia, paniculitis y fibrosante no fueron encontrados en las biopsias evaluadas con diagnóstico de erupciones medicamentosas.

Otras características morfológicas fueron tomadas en cuenta al evaluar las biopsias de erupciones medicamentosas, las cuales a pesar de no ser diagnósticas, son útiles en el apoyo diagnóstico de estas entidades. En orden de frecuencia en primer lugar, la presencia de capilares dilatados en dermis papilarse observó en 342 biopsias de 407 correspondiendo al 84% del total de casos. En segundo lugar, edema dérmico en 220 biopsias, correspondiendo al 55% de las biopsias. Eritrocitos extravasados en dermis se presentaron en 175 biopsias (43%) del total de casos; queratinocitos necróticos en 127 biopsias (31%), melanófagos en dermis en 98 biopsias (24%) del total de biopsias. La necrosis fibrinoide en 8 casos (2%), mastocitos en 8 casos (2%) y degeneración elastótica del colágeno en dermis en 49 casos (12%) (Gráfico 14).

Se observó una correlación entre los patrones histopatológicos y la clínica del paciente descrita en la hoja de solicitud de biopsia (correlación clínico-patológica) en 297 biopsias, correspondiendo al 73% de los casos y sin correlación en 110 biopsias (27%) (Grafico 15)

## DISCUSIÓN

Las erupciones medicamentosas o reacciones adversas a fármacos se definen, según la Organización Mundial de la Salud, como “todo efecto perjudicial o indeseado resultante de la administración de un fármaco a dosis normalmente usada con fines de profilaxis, diagnóstico o tratamiento”<sup>(5)</sup>. Cuando estas reacciones se manifiestan principalmente en la piel, mucosas o faneras se denominan farmacodermias<sup>(5)</sup>.

Numerosos mecanismos pueden estar implicados en la evolución de las interacciones farmacológicas clínicamente significativas, y estos han sido revisados extensamente a través del tiempo<sup>(32)</sup>. Las interacciones farmacocinéticas pueden afectar a cualquier etapa de la vida de un fármaco, es decir, la absorción, distribución, metabolismo y excreción y estas interacciones se traducen en reacciones adversas y en reducir la biodisponibilidad y/o eficacia del fármaco<sup>(32)</sup>. Ciertos fármacos utilizados en la práctica dermatológica, como por ejemplo tetraciclinas, quinolonas, bifosfonatos, micofenolato de mofetilo, entre otros, pueden ser afectados por interacciones farmacocinéticas, principalmente con cationes polivalentes ( $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Al}^{3+}$ )<sup>(32)</sup>.

La piel es el blanco más frecuente de las reacciones adversas a fármacos que se reportan, debido a que son fáciles de detectar clínicamente; la mayoría (probablemente más del 90%) están relacionadas con hipersensibilidad al fármaco<sup>(34)</sup>.

Hasta la fecha, existen pocas investigaciones que se hayan interesado en el estudio de los cambios histopatológicos encontrados en erupciones medicamentosas. El estudio de los hallazgos histopatológicos y la definición de criterios histológicos específicos para el diagnóstico de erupciones medicamentosas, permitirá al dermatólogo y dermatopatólogo diagnosticar estas entidades con mayor certeza en beneficio del paciente.

En la presente investigación, se revisaron y analizaron las biopsias de piel con diagnóstico clínico e histopatológico de erupciones medicamentosas y se determinaron los patrones histopatológicos, de acuerdo a la clasificación de Ackerman<sup>(31)</sup>, más frecuentemente observados. Además se determinaron las características epidemiológicas de la población estudiada.

Se encontró que de un total de 17.482 biopsias reportadas entre el 1 de Enero del 2001 y el 1 de Enero del 2011, 431 casos correspondieron a erupciones medicamentosas, es decir, un 2,47% del total de biopsias leídas en ese período. Sin embargo, al comparar

este número de casos con los datos reportados en los libros de triaje, vemos que existe un importante subregistro y que la mayoría de los casos en los que clínicamente se sospecha de erupciones medicamentosas, no se biopsian.

Desde el punto de vista epidemiológico, diversos estudios refieren que las erupciones medicamentosas en EE.UU constituyen el 2% del total de consulta en dermatología general y 5% de los casos de hospitalización por este servicio <sup>(18)</sup>. Observación similar a la de Martín y col <sup>(30)</sup> quienes en 3 años de investigación encontraron una frecuencia de 4,4%. Sin embargo en nuestro servicio, las erupciones medicamentosas constituyen 14% de los casos evaluados en la consulta de triaje y el 24% de los casos que ingresan al área de hospitalización. El rango de edad de los pacientes osciló entre 1 y 92 años, con una media de 42,53 años. En el estudio de Gerson et al, el rango de edad osciló entre 27 a 96 años (media de 65,5 años) <sup>(33)</sup>. El sexo femenino fue el más frecuentemente afectado, en 234 casos (57%) con una relación F/M de 1,37 hallazgos similares a los obtenidos por Martín y col <sup>(30)</sup> quienes observaron un predominio en sexo femenino en 50.2% de los casos evaluados; la media de edad fue de 42,53 años. Los resultados de nuestro estudio son similares a los de Laing y Conroy quienes observaron también un predominio en el sexo femenino entre la 4ta y 5ta década de la vida <sup>(27, 29)</sup>.

Los fármacos pueden provocar cuadros dermatológicos más o menos específicos y también simular o desencadenar auténticas dermatosis, aunque con mayor frecuencia inducen lesiones con hallazgos no específicos o diagnósticos, por lo que la sospecha histológica de toxicodermia es con frecuencia etiquetada con la advertencia de “probable” o “posible” reacción medicamentosa <sup>(34)</sup>. En este sentido, Wolkenstein y colaboradores en el año 2005, concluyen que la expresión clínica de las erupciones medicamentosas es muy variada, pudiendo presentarse como una erupción morbiliforme, maculo-papular, purpúrica, erupción fija medicamentosa, acné, urticaria, eritema multiforme menor y mayor o Síndrome de Steven Johnson hasta la dermatitis exfoliativa <sup>(2)</sup>. De acuerdo al estudio realizado por Koukkannen y col donde evaluaron 464 casos en Finlandia, las expresiones clínicas de reacciones adversas a fármacos más frecuentes fueron: exantema o erupción morbiliforme 46%, urticaria y/o angioedema 23%, erupción fija medicamentosa 10%, eritema multiforme 5,4%, SSJ 4%, erupciones fotosensibles 3% y NET 1,2% <sup>(16, 35)</sup>. En el estudio realizado por Khan y col en el año 2012, con una muestra de 600 pacientes,

reportan que el órgano más frecuentemente afectado por las reacciones adversas a drogas fue la piel y que las principales manifestaciones clínicas fueron la erupción morbiliforme o rash y la urticaria <sup>(36)</sup>. Hernández y col, evaluaron 4785 casos, reportando que la dermatosis más frecuentemente observada en pacientes fue el rash morbiliforme en 51,2%, seguido por urticaria 12,2% y en tercer lugar el eritema multiforme 4,9% <sup>(37)</sup>. En nuestro estudio encontramos que la presentación clínica más frecuente fue la erupción morbiliforme en 31,69% de los casos, caracterizada por múltiples máculas y pápulas eritematosas de diversas formas y tamaños que abarcaban extensas áreas de la superficie corporal. Con una frecuencia mucho menor, eritema multiforme menor en 13,02%, erupción psoriasiforme en 11,3%, erupción papular en 10,81%, erupción liquenoide en 5,4%, erupción urticariforme en 5,15%, erupción purpúrica en 4,17%, eritrodermia en 5,89%. Otras formas clínicas mucho más raras de nuestra casuística fueron erupción ampollar, erupción vesicular, erupción fotosensible, erupción folicular, erupción micropapular, erupción similar a una dermatitis de contacto, erupción tipo vasculitis y erupción pustular.

Al evaluar las posibles causas, se reporta en la literatura que aproximadamente el 40% de los medicamentos de uso frecuente son capaces de generar como efecto indeseado una erupción cutánea. Los denominados medicamentos de uso frecuente incluyen analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, anticonvulsivantes tipo carbamazepina y antibióticos tipo penicilinas <sup>(27)</sup>. En nuestro estudio encontramos que las drogas implicadas con mayor frecuencia fueron en primer lugar, los anticonvulsivantes tipo carbamazepina y difenilhidantoína reportados en 20% de los casos, en segundo lugar antibióticos tipo penicilinas, glicopéptidos y lincosamina en un 15% de los casos. En tercer lugar los antihipertensivos y dentro de este grupo, por orden de frecuencia los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, betabloqueantes y antagonistas de los canales de calcio. En cuarto y quinto lugar los antirretrovirales y los quimioterápicos seguidos por los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, hipoglicemiantes, analgésicos y de manera menos frecuente los anticoagulantes, esteroides y antimaláricos. Sin embargo, en el estudio de Khan y col las drogas más frecuentemente implicadas fueron: antibióticos 44%, antineoplásicos 8%, en tercer lugar anticonvulsivantes 15% y AINES 10% <sup>(36)</sup>. Resultados similares a los obtenidos por Gerson, quienes por orden de frecuencia evidenciaron que los antibióticos en un 45% fueron las principales drogas asociadas a toxicodermias, seguidos



de los anticonvulsivantes 14,6%, antiarrítmicos 7,3%, anticoagulantes 6,09%, antimicóticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y AINES en 4,8%, 3,6% y 2,4%, respectivamente<sup>(33)</sup>. Debe resaltarse sin embargo, que el presente estudio es retrospectivo y el dato de la droga involucrada sólo pudo determinarse un 19,6 % de los casos, lo cual puede explicar que el tipo de drogas más frecuentemente implicada en nuestro estudio fueron los anticonvulsivantes y no los antibióticos como en los trabajos de Khan y Gerson.

El diagnóstico de las toxicodermias se fundamenta habitualmente en la historia clínica detallada, que incluya un interrogatorio exhaustivo y minucioso de la exposición a fármacos, el tiempo de evolución, morfología y distribución de las lesiones, emplear técnicas de exploración que nos permitan descartar o excluir otros diagnósticos, siendo en este contexto donde la biopsia de piel puede ayudar con el diagnóstico. Sin embargo, no existen hasta el momento criterios diagnósticos histopatológicos específicos de las farmacodermias.

Muchos trabajos han intentado describir los hallazgos tanto epidérmicos como dérmicos en muestras de piel con sospecha clínica de erupciones medicamentosas. Justiniano y colaboradores publican en el año 2008 una revisión de tipo bibliográfico sobre los patrones histopatológicos encontrados en erupciones medicamentosas y concluyen que el patrón histopatológico más frecuente es el patrón perivascular superficial con cambios epidérmicos de tipo interfase vacuolar y clínicamente se correspondía en la mayoría de los casos a un eritema multiforme menor y/o mayor. En el presente estudio el patrón histopatológico más frecuente fue el perivascular superficial e intersticial sin cambios epidérmicos, que correspondió clínicamente a pacientes con erupción morbiliforme. La alteración epidérmica más frecuentemente observada fueron los cambios en la unión dermoepidérmica, ya sea con cambios vacuolares o liquenoides. Los pacientes con erupción morbiliforme también se presentaron con un patrón perivascular superficial y profundo con vacuolización del estrato basal y espongirosis. Debe destacarse que la revisión de Justiniano et al es bibliográfica y no basada en una revisión de pacientes con diagnóstico clínico e histopatológico de erupción medicamentosa como el presente trabajo<sup>(12)</sup>.

El patrón de tipo vasculitis es reportado por Knowles et al.<sup>(18)</sup>, quienes lo describen en pacientes con erupciones medicamentosas clínicamente similares al lupus eritematoso.

Sin embargo, en nuestro estudio todos los casos que correspondían histopatológicamente con una vasculitis, presentaban clínica de vasculitis.

En cuanto al patrón ampollar, el más frecuentemente observado fue el patrón ampollar y pustuloso intraepidérmico en un 8,35% (34 casos), seguido del ampollar subepidérmico 5,15% (21 casos) cuya presentación clínica correspondió a ampollas tensas en tronco y extremidades, e histopatológicamente en todos los casos se presentó como ampollas subepidérmicas ricas en eosinófilos, neutrófilos y linfocitos con clínica sugestiva en todos los casos de penfigoide ampollar inducido por drogas. Sólo en dos de los 51 casos fue reportada la droga asociada, AINES e hipoglicemiantes. Estos hallazgos, contrastan con lo reportado por Kuechle y Wiadrowski quienes encontraron que la mayoría de los pacientes con sospecha de erupción inducida por droga, presentaron manifestaciones clínicas similares a las presentes en la dermatosis lineal por IgA, eritema multiforme, penfigoide ampollar y dermatitis herpetiforme; siendo el patrón histopatológico más frecuentemente el vesículo-ampollar subepidérmico compuesto por un infiltrado de neutrófilos y eosinófilos, además de infiltrado eosinofílico alrededor de los vasos del plexo vascular superficial<sup>(21,22)</sup>.

El patrón tipo foliculitis, se presentó en el 2,94 % de las biopsias y clínicamente en su mayoría se presentó como una erupción papular folicular y perifolicular, eritematosa generalizada. Según la revisión de Justiniano y colaboradores el patrón tipo foliculitis se manifiesta como una foliculitis eosinofílica o enfermedad de Ofuji, caracterizada por pápulas y pústulas foliculares. Histopatológicamente observaron una foliculitis eosinofílica con células mononucleares e infiltrado eosinofílico que se extiende a las glándulas sebáceas<sup>(12)</sup>. En el presente estudio no observamos casos de foliculitis eosinofílica y en todos los casos con foliculitis se observó un infiltrado inflamatorio mixto perifolicular formado por linfocitos, neutrófilos y eosinófilos.

Los patrones de alopecia o paniculitis no fueron observados. Ello se debe a que en la casuística estudiada no había pacientes con diagnóstico de alopecia o de paniculitis inducida por drogas.

El edema dérmico, los capilares dilatados y la extravasación de eritrocitos (157 biopsias, 43%) fueron rasgos histopatológicos encontrados con mucha frecuencia en las biopsias de estos pacientes. Estas características reflejan la liberación de mediadores de la

inflamación mediadas por drogas. De igual manera la presencia de necrosis fibrinoide (2%), degeneración elastótica del colágeno (12% de los casos), melanófagos (98 biopsias, 24%), histiocitos (en 17 biopsias) y mastocitos (2%), fueron evidenciados con relativa frecuencia y su presencia puede considerarse como sugestivos de erupción medicamentosa. Los queratinocitos necróticos se observaron en un 31 % de las biopsias, tanto en la epidermis como en el epitelio folicular. Su presencia implica un mecanismo de citotoxicidad directa de la drogas sobre el queratinocito o mediada por mecanismos de inmunidad celular a través de linfocitos T efectores. Sin embargo en el presente trabajo no observamos la asociación de queratinocitos necróticos a linfocitos (necrosis celular satélite) que ha sido repetidamente citada en los libros de texto de dermatopatología.

Cada una de estas características histopatológicas en forma aislada o en conjunto sugiere el diagnóstico de erupción medicamentosa y se requiere de un conjunto de parámetros histopatológicos y una adecuada correlación clínico-patológica para un diagnóstico certero. Existen criterios histopatológicos generales de erupción medicamentosa descritos en la literatura. Entre ellos: 1) signos de reacción aguda: edema, angiectasia, extravasación de eritrocitos; 2) daño de interfase con alteración vacuolar y queratinocitos necróticos; 3) presencia de neutrófilos y eosinófilos; 4) combinación de distintos patrones histológicos en una misma biopsia; 5) inflamación focalizada en un único fragmento de biopsia ; 6) otros: linfocitos “activados”, queratinocitos atípicos y 7) criterios deductivos: tipografía selectiva y presencia de elastosis <sup>(33, 34, 35)</sup>. Varias de estas claves histopatológicas fueron corroboradas en nuestro estudio.

El cambio epidérmico más frecuentemente observado fue el de interfase vacuolar o liquenoide en un 45 % de las biopsias, de modo que ante una dermatitis con patrón liquenoide o vacuolar el histopatólogo debe tener en su lista de probables diagnósticos las farmacodermias. La acantosis psoriasiforme y la espongirosis fueron también frecuentes. La ausencia de eosinófilos no descarta una erupción por drogas, aunque su presencia es un hallazgo sugestivo de erupción por drogas. Esta observación ha sido confirmada por diferentes autores <sup>(34, 38)</sup>.

## CONCLUSIONES:

1. Las erupciones medicamentosas se observan con una frecuencia del 2,47% de las biopsias de piel de un centro de referencia nacional en un período de 10 años.
2. La población más frecuentemente afectada son mujeres entre la cuarta y quinta década de la vida.
3. La mayoría de los casos (66,3%) tuvo un tiempo corto de evolución menor de un mes, antes de realizar el diagnóstico.
4. La forma de presentación clínica más frecuente es la erupción morbiliforme.
5. Las drogas más frecuentemente implicadas son los anticonvulsivantes en primer lugar, los antibióticos en segundo lugar y los antihipertensivos en tercer lugar. Sin embargo, existe un importante subregistro y en el 81 % de los casos el fármaco o los fármacos implicados no son informados al dermatopatólogo en la hoja de solicitud de la biopsia.
6. El patrón histopatológico más frecuentemente observado fue el perivascular superficial y superficial y profundo sin cambios epidérmicos en casi un 70 % de las biopsias. Este patrón se correlaciona clínicamente con una erupción morbiliforme por drogas.
7. Los cambios epidérmicos más frecuentemente observados fueron los cambios vacuolar y liquenoide en el patrón perivascular superficial y psoriasiforme y espongiótico en el perivascular superficial y profundo.
8. Los eosinófilos se observaron en un 29 % de las biopsias, de modo que su ausencia no excluye el diagnóstico de erupción medicamentosa. La célula inflamatoria más frecuentemente involucrada es por supuesto el linfocito.

9. Edema dérmico, capilares dilatados, eritrocitos extravasados y queratinocitos necróticos son características histopatológicas encontradas con frecuencia en las erupciones medicamentosas.
10. Se observó una adecuada correlación clínico-patológica entre la presentación clínica y la histopatología en el 73% de las biopsias examinadas.

### **RECOMENDACIONES:**

En nuestro país es necesario ampliar este tipo de investigaciones, para fomentar el conocimiento sobre la presentación clínica e histopatológica de las erupciones medicamentosas, ya que es poca la información que existe al respecto.

Estudios como este sirven de incentivo para crear un sistema de farmacovigilancia a nivel de hospitales y centros ambulatorios, empleándose para ello un formato en la historia clínica donde el personal de salud reporte el o los fármacos implicados a reacciones medicamentosas y las manifestaciones clínicas asociadas; con la finalidad de realizar un diagnóstico precoz, identificar las drogas mayormente relacionadas a toxicodermias a fin de suspenderla(s) oportunamente, tomar las medidas terapéuticas apropiadas y de esta forma evitar poner en riesgo la vida del paciente.

Concientizar a los pacientes a través de campañas sobre el uso racional de los fármacos, haciéndose énfasis en lo nocivo y perjudicial que puede ser la automedicación, que deben llevar un registro de los medicamentos que toman y cuales drogas han causado alguna reacción adversa previamente.

Es fundamental toda la información contenida en la hoja de solicitud de biopsia, donde además de los datos de identificación del paciente, manifestaciones clínicas y tiempo de evolución de las lesiones, también debe de reportarse al dermatopatólogo el fármaco o los fármacos posiblemente implicados; siendo este último dato una limitante en nuestro estudio, ya que solo en el 19% de los casos fueron reportadas la droga o las drogas ingeridas por el paciente.

Médicos generales, internistas y dermatólogos frente a un paciente con sospecha de erupción por drogas deben excluir otras causas que puedan simular este cuadro entre ellas: exantemas virales, enfermedades del tejido conectivo, enfermedades autoinmunes y

malignas. Caracterizar el tipo de erupción identificando la lesión primaria (morbiliforme, ampollar, erosiva), reconocer la distribución de las lesiones (difusa, acral, áreas fotoexpuestas), afectación o no de mucosas y síntomas sistémicos (fiebre, adenopatías, hipotensión, edema facial, hepatoesplenomegalia), alteraciones en los exámenes de laboratorio (eosinofilia, disfunción hepática, renal y/o tiroidea); identificar y suspender la droga implicada e instaurar el tratamiento adecuado; además de reconocer las formas clínicas graves de las erupciones medicamentosas, entre ellas, la necrólisis epidérmica tóxica el síndrome de Stevens-Johnson y el síndrome de DRESS (acrónimo por reacción a droga, eosinofilia y síntomas sistémicos) que no fueron incluidas en este estudio.

## REFERENCIAS

1. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying Adverse Drug Events: A Clinician's Guide to Terminology, Documentation, and Reporting. *Ann Intern Med.* 2004; 140:795-801.
2. Wolkenstein P, Revuz J. Drug-induced severe skin reactions. *Drug Safety* 1995; 13: 56–68.
3. McKenna JK, Leiferman KM. Dermatologic drug reactions. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 399–423.
4. Revuz J. New advances in severe adverse drug reactions. *Dermatol Clin* 2001; 19: 697–709.
5. [http://www.cioms.ch/publications/reporting\\_adverse\\_drug.pdf](http://www.cioms.ch/publications/reporting_adverse_drug.pdf)
6. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356:1255–1259.
7. Yung A, Goulden V. Pigmented purpuric dermatosis (capillaritis) induced by bezafibrate. *J Am Acad Dermatol* 2002; 53: 168-169.
8. Diaz-Jara M, Tornero P, Barrio M, Vicente E, Fuentes V, Barranco R. Pigmented purpuric dermatosis due to pseudoephedrine. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 787-788.
9. Nikas S, Voulgari P, Drosos A. Urticaria and angioedema-like skin reactions in a patient treated with adalimumab. *ClinRheumatol* 2007; 26: 787-788.
10. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 2001; 137: 765-770.

11. Kranke B, Kanhauser S. Urticarial reaction to the antihistamine levocetirizine dihydrochloride. *Dermatology* 2005; 210: 246-247.
12. Justiniano H, Berkingeri-Ramos A et al. Pattern analysis of drug-induced skin diseases. *Am J Dermatopathol* 2008; 30: 352-369
13. Brazzelli V, Prestinari F, Roveda E, Barbagallo T, Bellani E, Vassallo C, et al. Pityriasisrosea-like eruption during treatment with imatinib mesylate: description of 3 cases. *J Am Acad Dermatol* 2005; 53: 240-243.
14. Moore D. Drug-induced cutaneous photosensitivity: incidence, mechanism, prevention and management. *Drug Saf* 2002; 25: 345-372.
15. Allen J. Drug induced photosensitivity. *Clin Pharm* 1993; 12: 580-587
16. Crowson A, Brown T, Magro C. Progress in the understanding of the pathology and pathogenesis of cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 407-428.
17. Zohdi-Mofid M, Horn T. Acrosyringeal concentration of necrotic keratinocytes in erythema multiforme: a clue to drug etiology. Clinico pathologic review of 29 cases. *J Cutan Pathol* 1997; 24: 235-240.
18. Knowles S, Uetrecht J, Shear N. Idiosyncratic drug reactions: The reactive metabolite syndromes. *Lancet* 2000; 356: 1587-1591.
19. Asarch A, Gottlieb A, Lee J, Masterpol K, Scheinman P, Stadecker M, et al. Lichen planus-like eruptions: An emerging side effect of tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists. *J Am Acad Dermatol* 2009; 61: 104-111.
20. Albrecht J, Fine L, Piette W. Drug-associated lymphoma and pseudolymphoma: recognition and management. *Dermatol Clin* 2007; 25: 233-244.

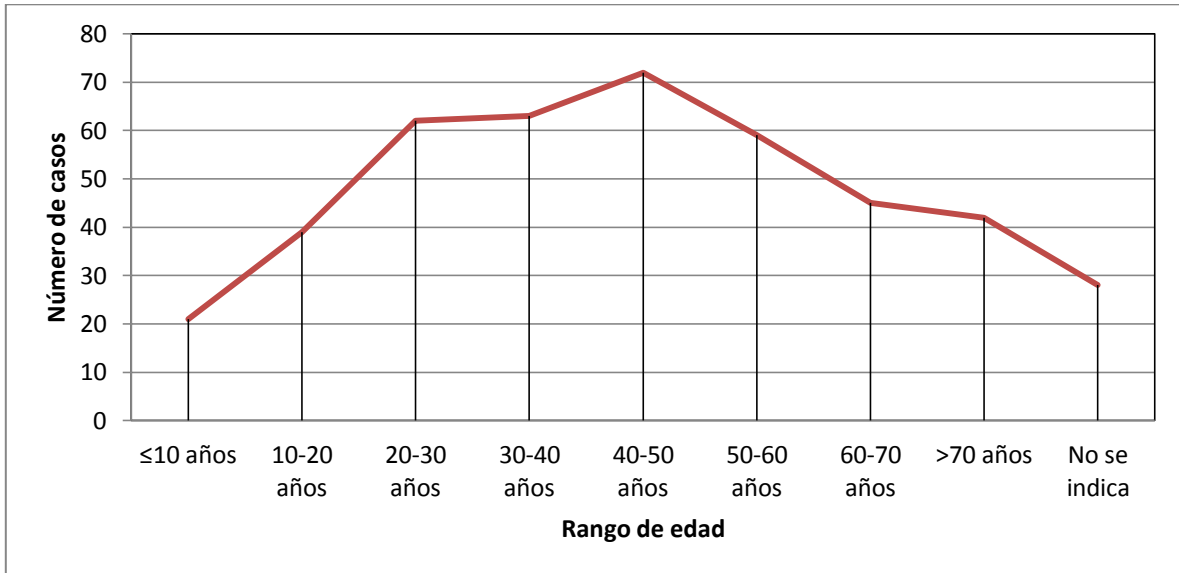


21. Kuechle M, Stegemeir E, Maynard B. Drug-induced linear IgA bullous dermatosis: report of six cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 187-192.
22. Wiadrowski T, Reid C. Drug-induced linear IgA bullous disease following antibiotics. *Australas J Dermatol* 2001; 42: 196-199.
23. Neugebauer B, Negron G, Pelton S. Bullous skin disease: an unusual allergic reaction to vancomycin. *Am J Med Sci* 2002; 323: 273-278.
24. Lin R, Ladd D, Powell D. Localized pemphigus foliaceus induced by topical imiquimod treatment. *Arch Dermatol* 2004; 140: 889-890.
25. Wolf R, Ruocco V. Gaining more insight into pathomechanisms of thiol-induced acantholysis. *Med Hypotheses* 1997; 48: 107-110.
26. Carlson J, Chen K. Cutaneous vasculitis update: diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis. *Am J Dermatopathol* 2005; 27: 504-528.
27. Laing M, Laing T, Mulligan N. Eosinophilic pustular folliculitis induced by chemotherapy. *J Am Acad Dermatol* 2006; 54: 729-730.
28. Kristjansson A, Poulos G, Chang T, Gilliam A, Cooper K. Unusual flexural drug reaction with epidermal pustules associated adalimumab treatment. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58: 108-109.
29. Conroy M, Sewell L, Miller F, Ferringer T. Interferon-beta injection site reaction: Review of the histology and report of a lupus-like pattern. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 48-49.

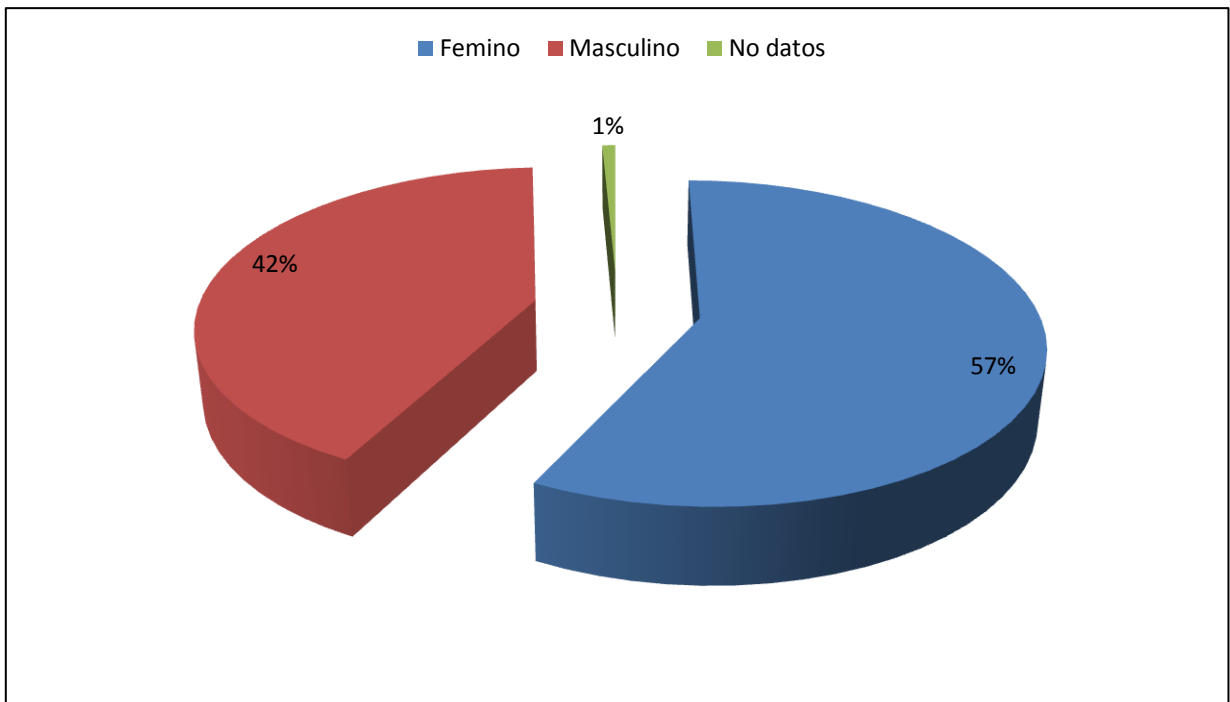
30. Martín R, Marcano M, Ball E, Giansante E. Síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos, revisión de 3 años en el servicio de Dermatología del Hospital Universitario de Caracas, Venezuela Revisión de la literatura. *Dermatología Venezolana* 2008; 46 (1): 18-23.
31. Ackerman AB. *Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases. A Method by Pattern Analysis*. Philadelphia: Lea & Febiger, 1978.
32. Wong G, Shear N. Adverse drug interactions and reactions in dermatology: Current issues of clinical relevance. *Dermatol Clin* 2005; 23: 335-342
33. Gerson D, Sriganesham V, Alexis J. Cutaneous drug eruptions: A 5-year experience. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 995-999.
34. De La Torre C. Claves dermatopatológicas para el diagnóstico de las toxicodermias. *Piel (Barc)* 2013. Article in press.
35. Sullivan J, Shear N. Drug Eruptions and other Adverse Drug Effects in Aged Skin. *Clin Geriatric Med* 2002; 18(1):21-42.
36. Khan L, Al-Harhi S, Saadah O. Adverse drug reactions in hospitalized pediatric patients of Saudi Arabian University Hospital and impact of pharmacovigilance in reporting ADR. *Saudi Pharm J* 2012. Article in press.
37. Hernandez A, Ponce S, Rangel S, Criollo E, Archer C, Orozco R. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. *Arch Med Res* 2006; 37: 899-902.
38. Weedon D. *Weedon's Skin Pathology*. 3<sup>rd</sup> ed. London: Churchill Livingstone Elsevier, 2010



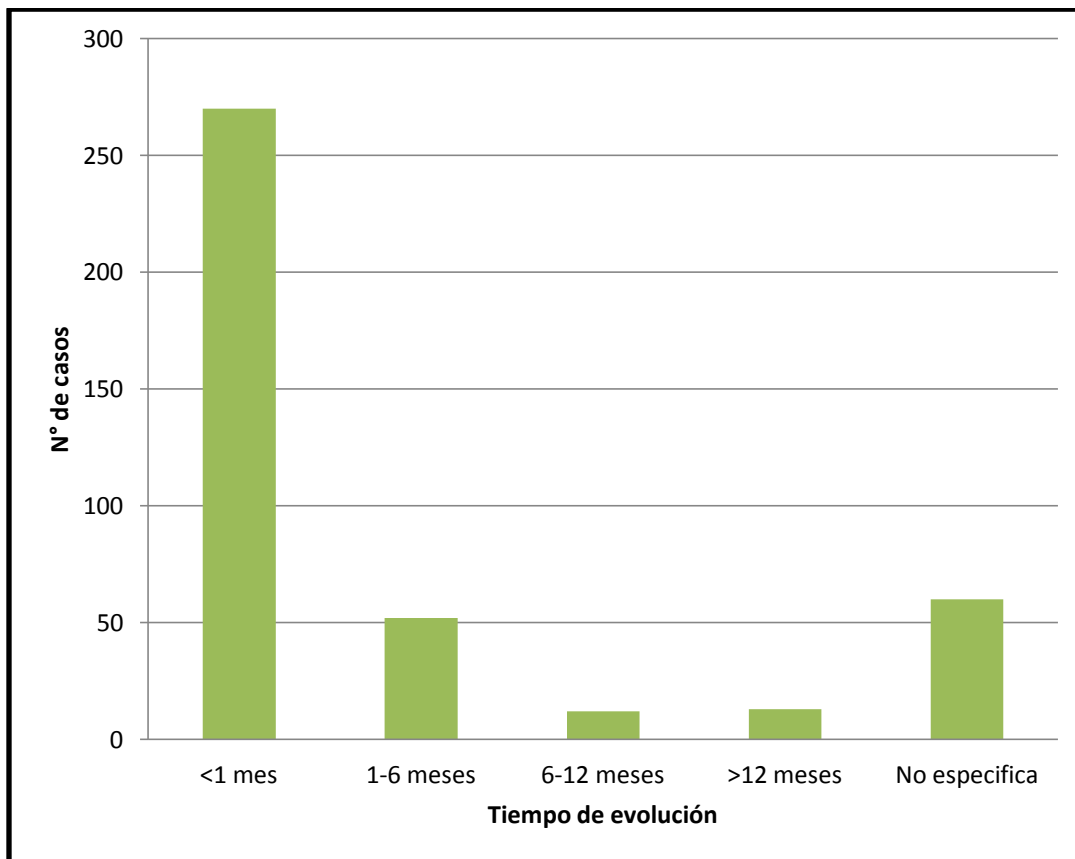
**Gráfico 1. Características de los casos de erupción medicamentosa según edad.**



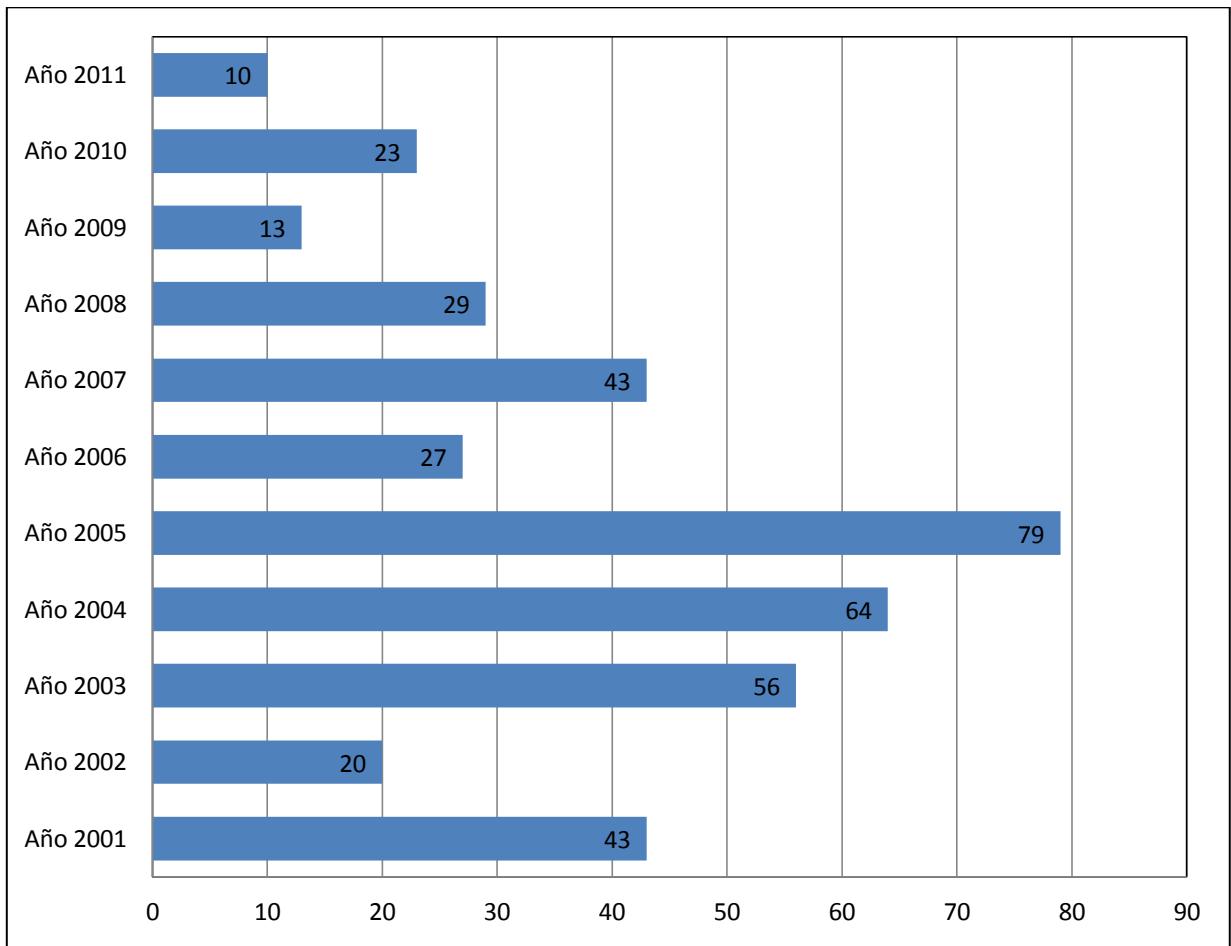
**Gráfico 2. Características de los casos de erupción medicamentosa según sexo.**



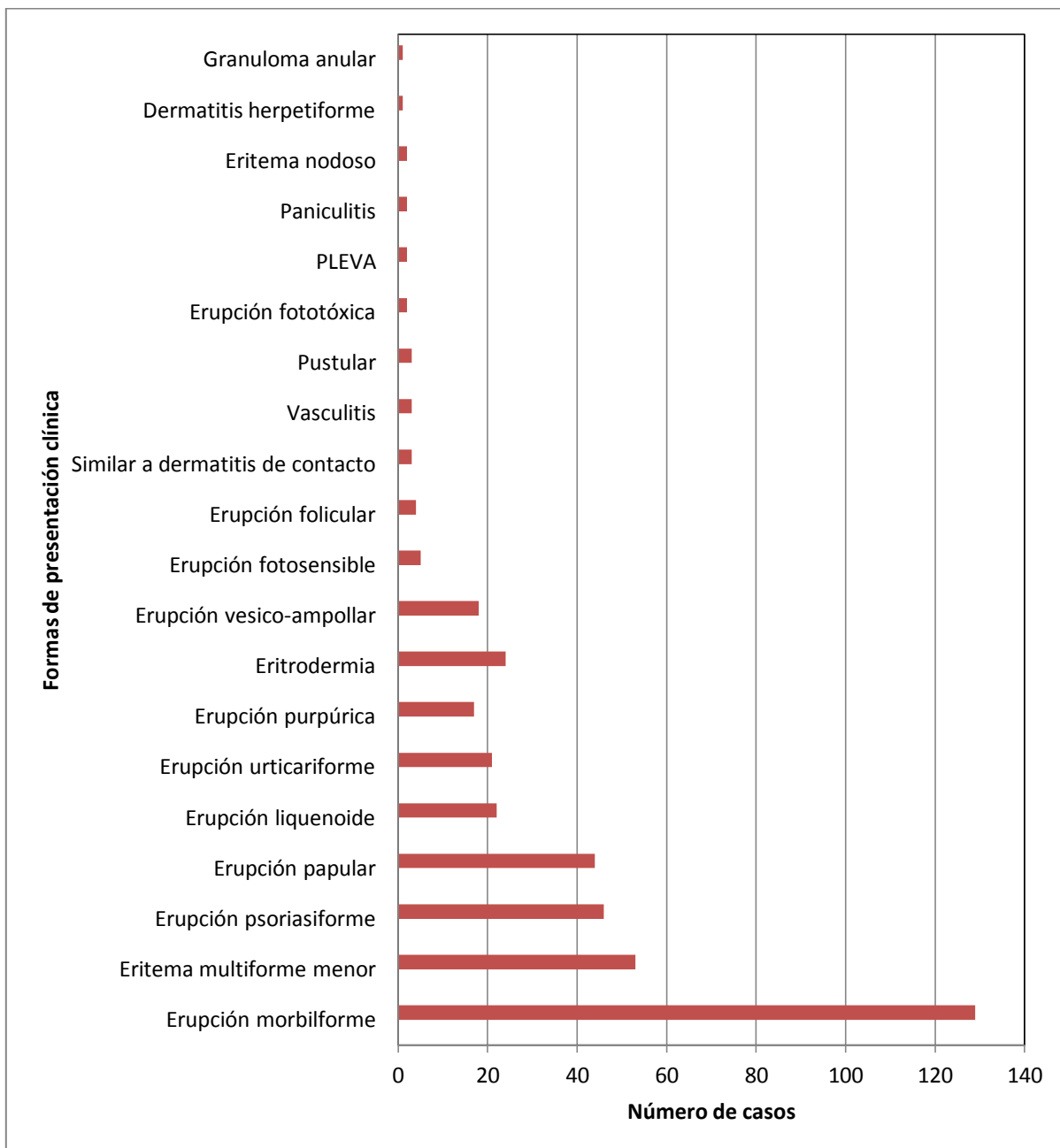
**Gráfico 3. Características de los casos de erupción medicamentosa según tiempo de evolución de las lesiones.**



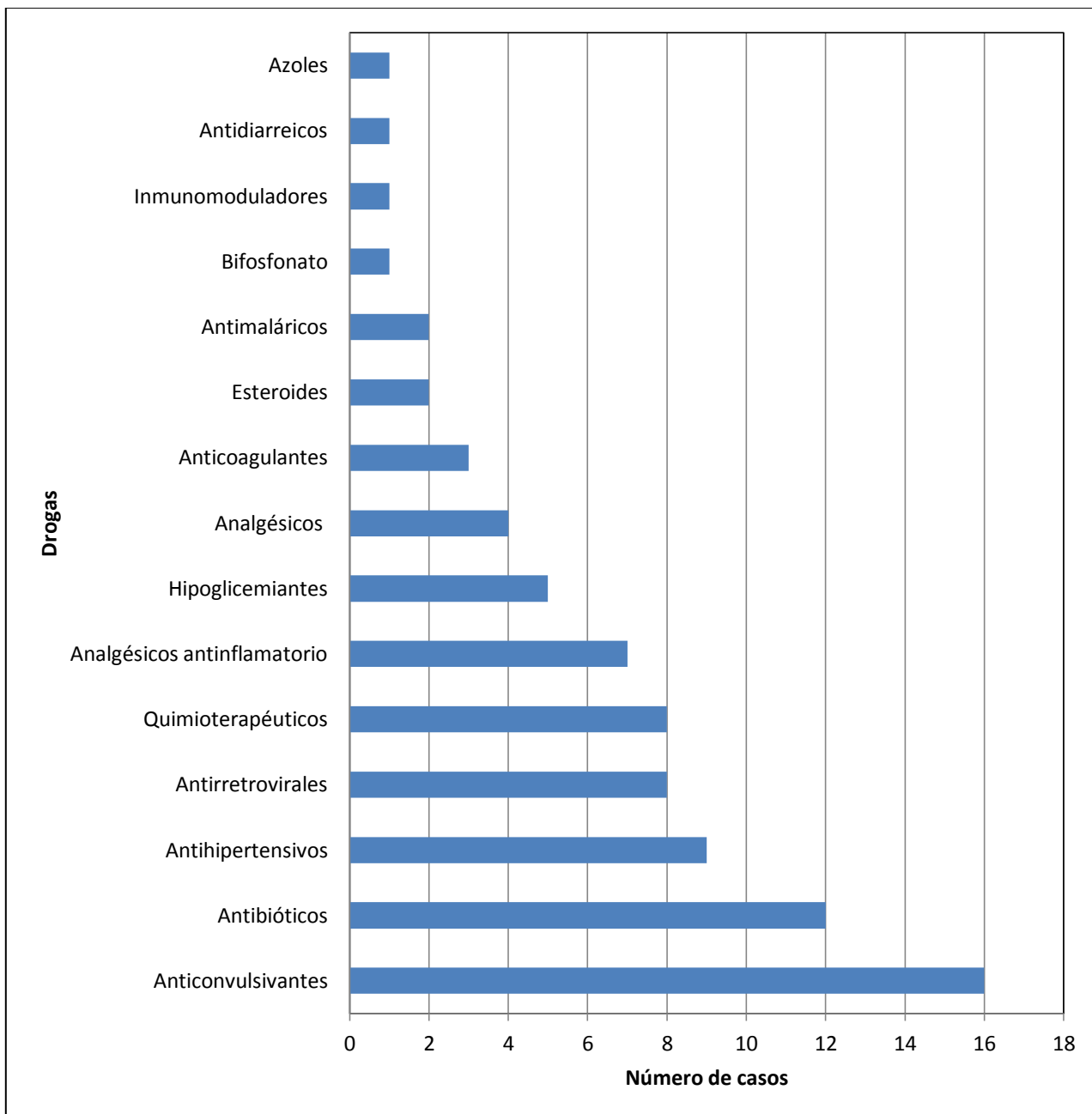
**Gráfico 4. Distribución de los casos de erupción medicamentosa por año.**



**Gráfico 5. Distribución de casos de erupción medicamentosa según presentación clínica.**



**Gráfico 6. Distribución de casos de erupción medicamentosa según drogas implicadas.**

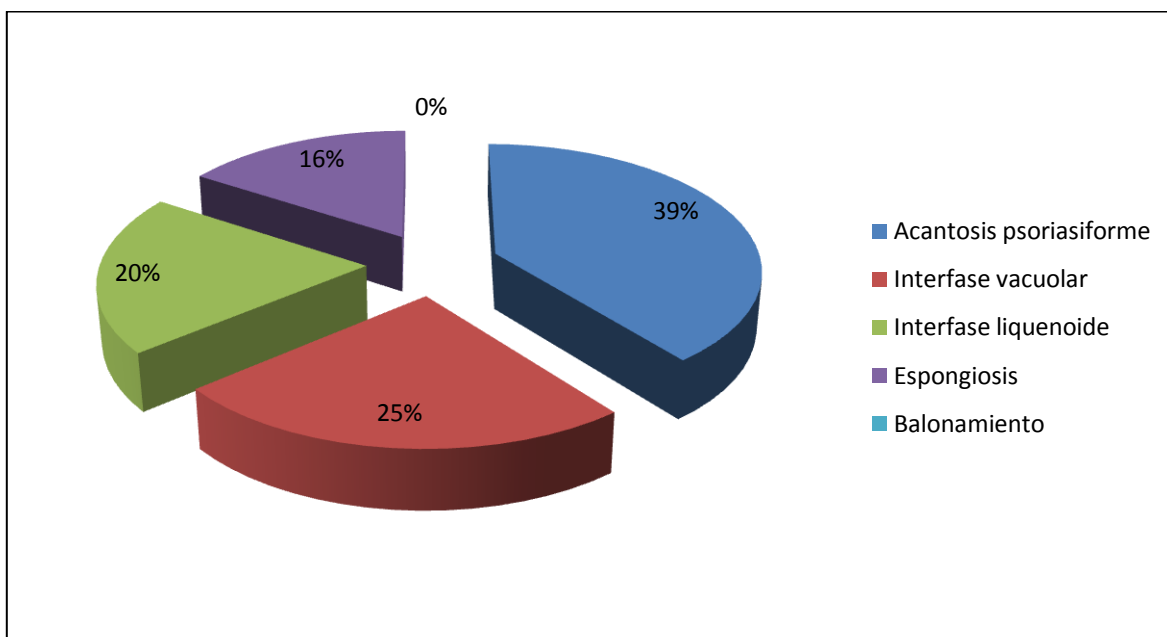




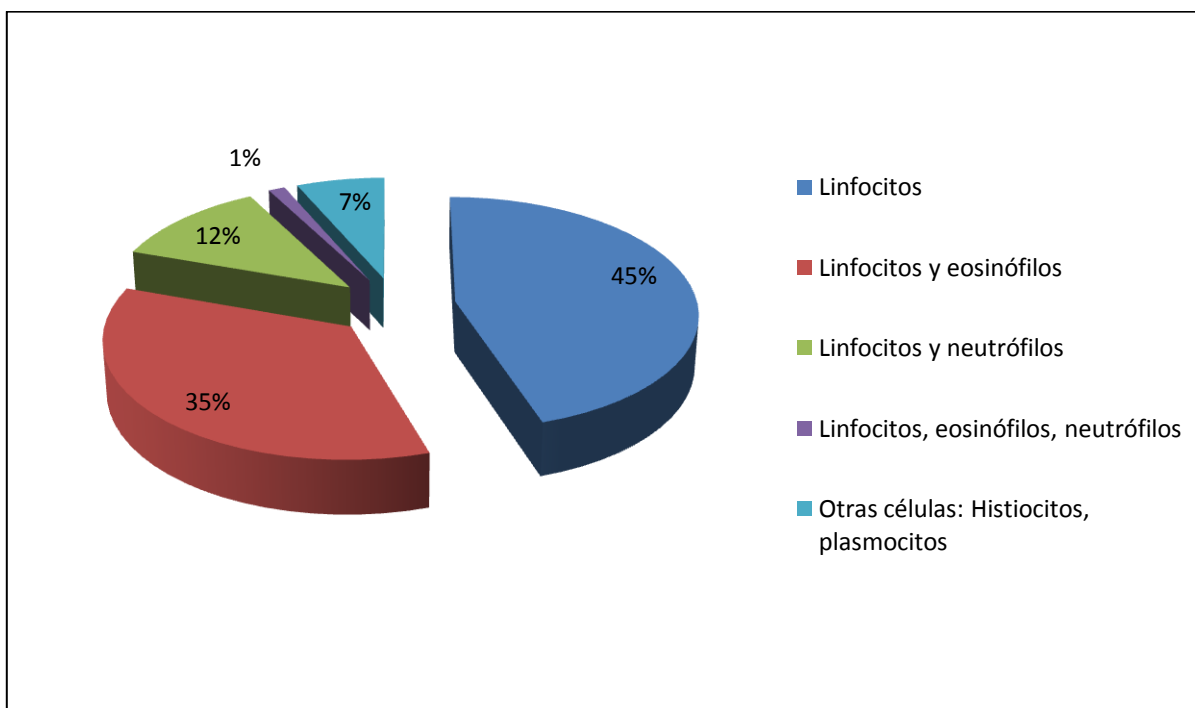
**Tabla 1. Patrones histopatológicos en biopsias de casos de erupción medicamentosa.**

Patrón histopatológico	Nº absoluto	Porcentaje (%)
Perivascular superficial	244	59,95
Perivascular superficial y profundo	42	10,31
Vesículo-pustular intraepidérmico	34	8,35
Vasculitis	26	6,38
Nodular y difuso	28	6,87
Ampollar subepidérmico	21	5,15
Foliculitis	12	2,94
Alopecia	0	0
Paniculitis	0	0
Fibrosante	0	0
Total	407	100%

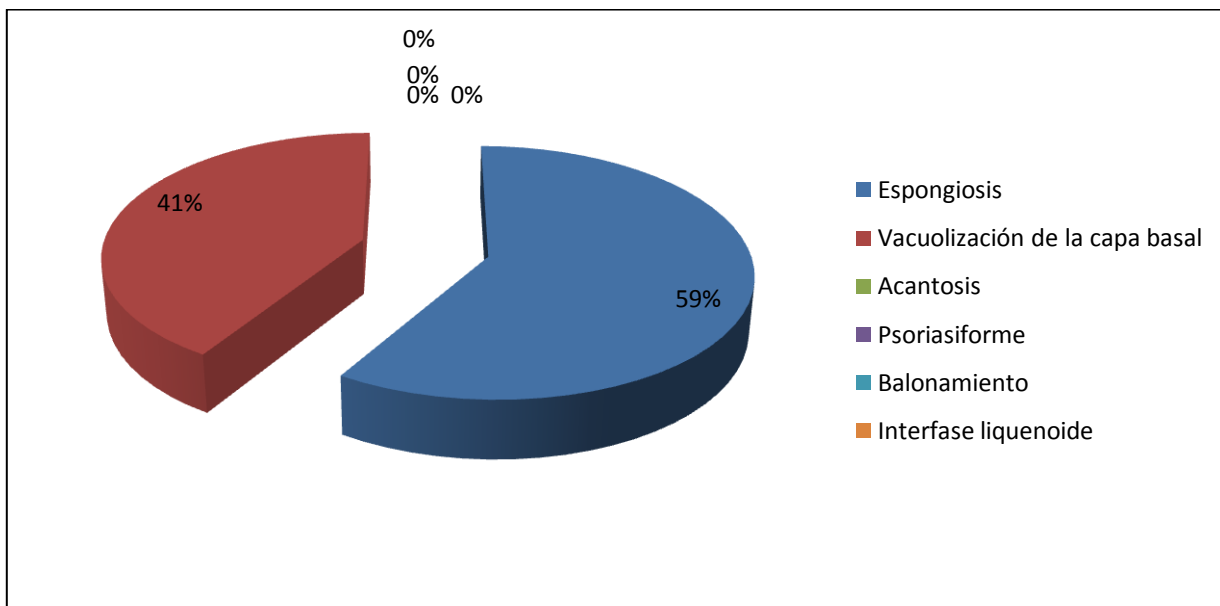
**Gráfico 7. Distribución de los casos de erupción medicamentosa, con patrón perivascular superficial según el tipo de cambio epidérmico.**



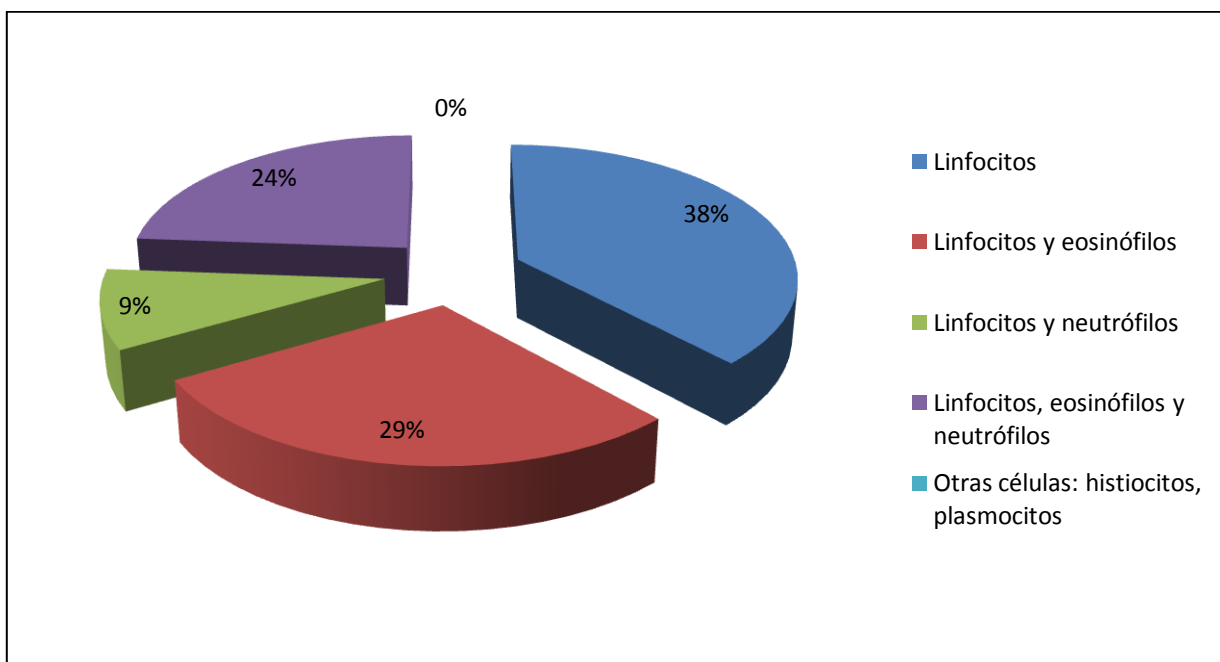
**Gráfico 8. Distribución de los casos de erupción medicamentosa, con patrón perivascular superficial según el tipo de infiltrado dérmico.**



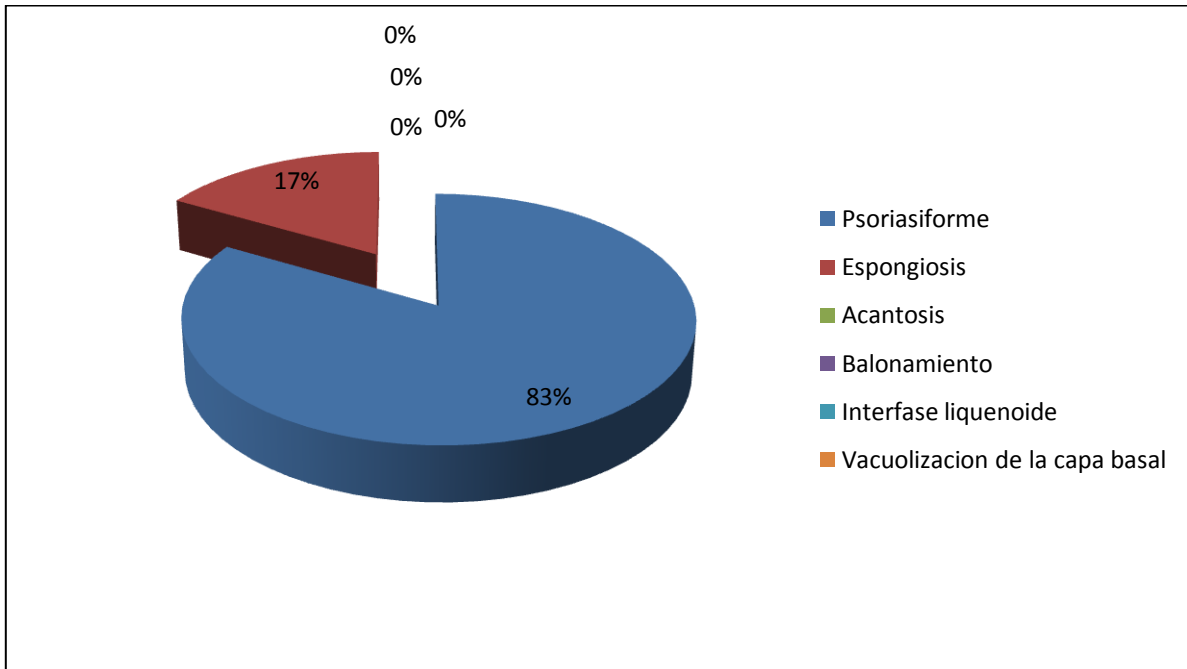
**Gráfico 9. Distribución de los casos de erupción medicamentosa, con patrón perivascular superficial y profundo según el tipo de cambio epidérmico.**



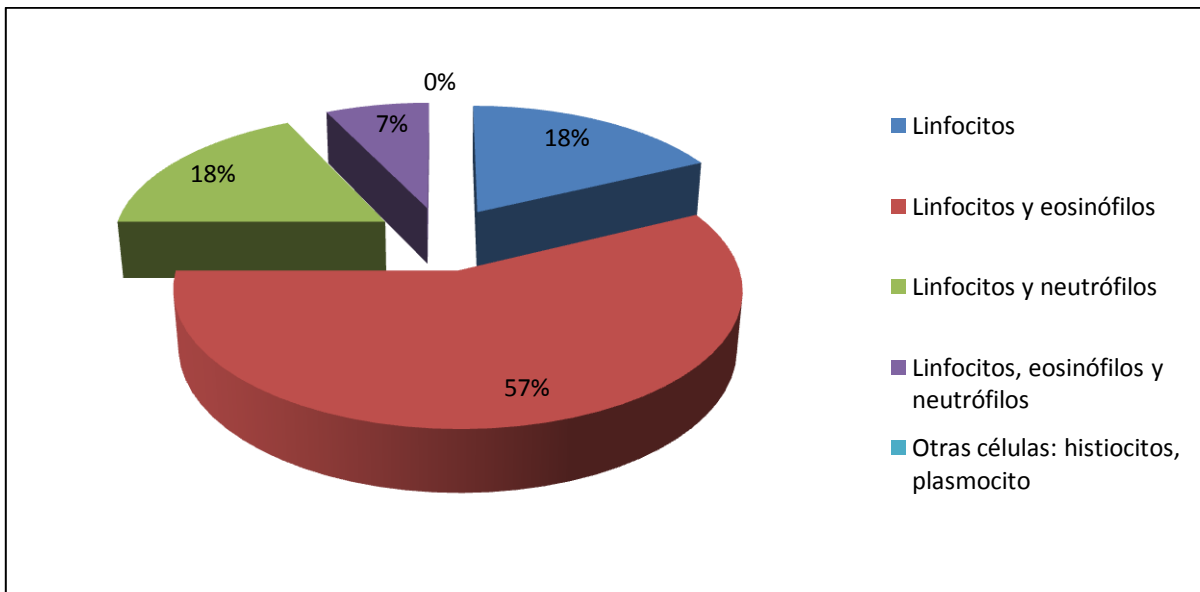
**Gráfico 10. Distribución de los casos de erupción medicamentosa, con patrón perivascular superficial y profundo según tipo de infiltrado dérmico.**



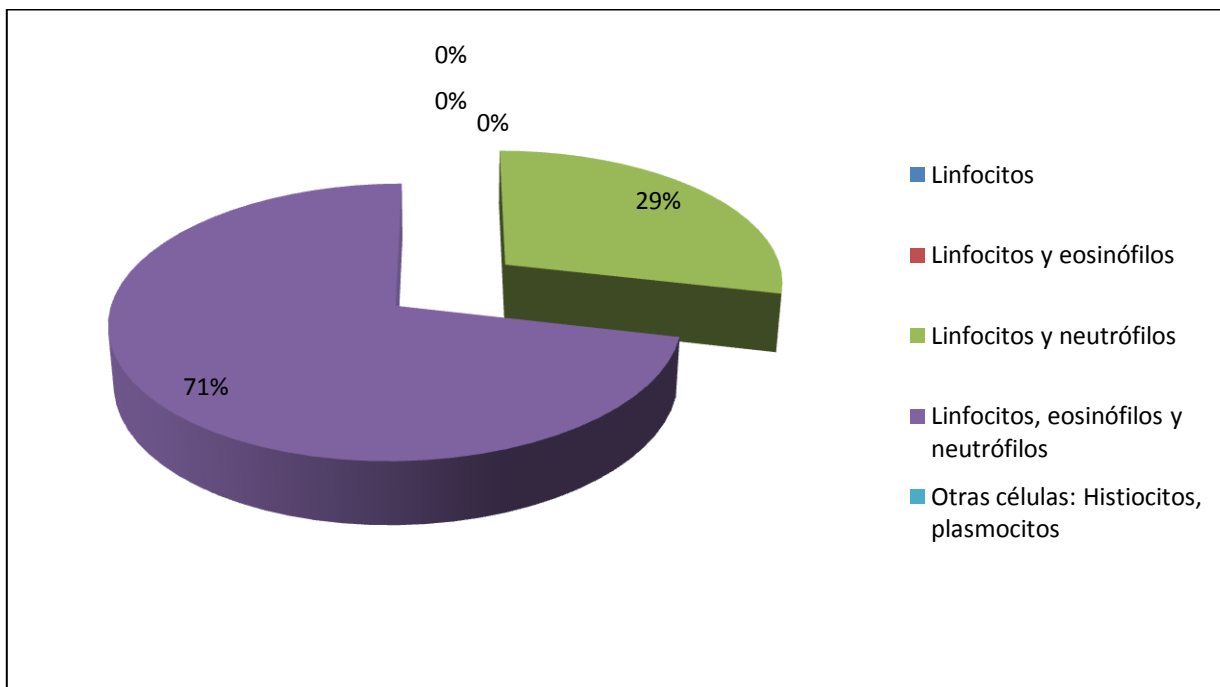
**Gráfico11. Distribución de los casos de erupción medicamentosa, con patrón nodular y difuso según el tipo de cambio epidérmico.**



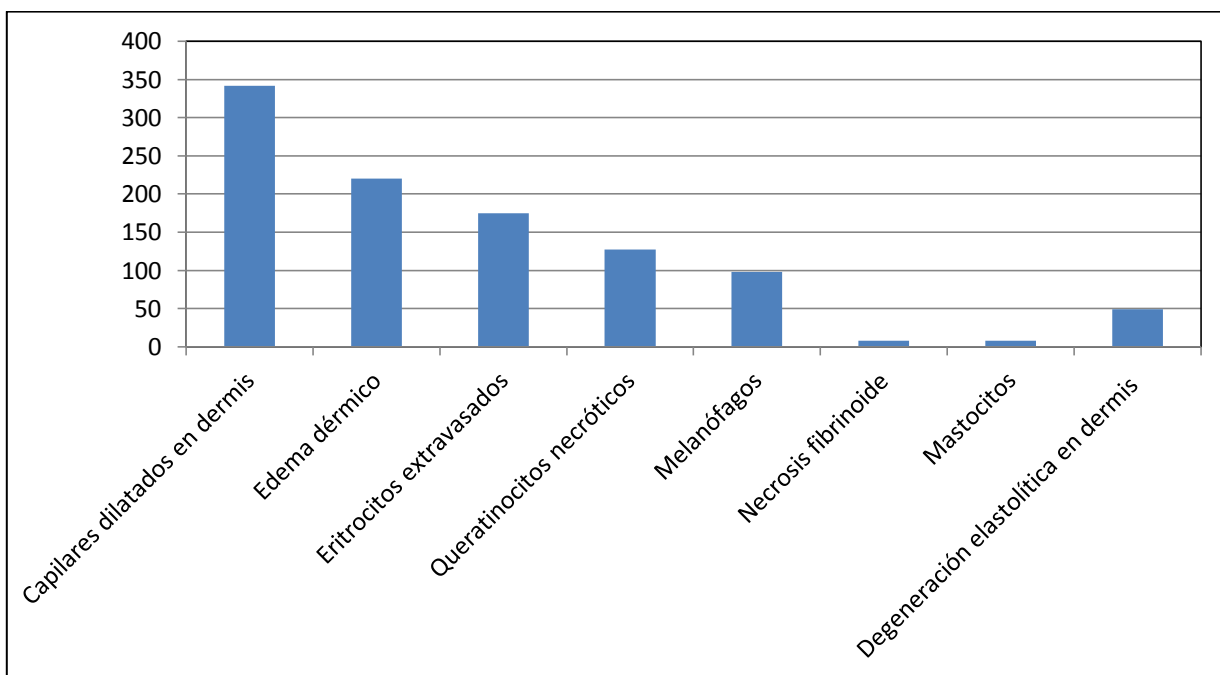
**Gráfico12. Distribución de los casos de erupción medicamentosa, con patrón nodular y difuso según el tipo de infiltrado dérmico.**



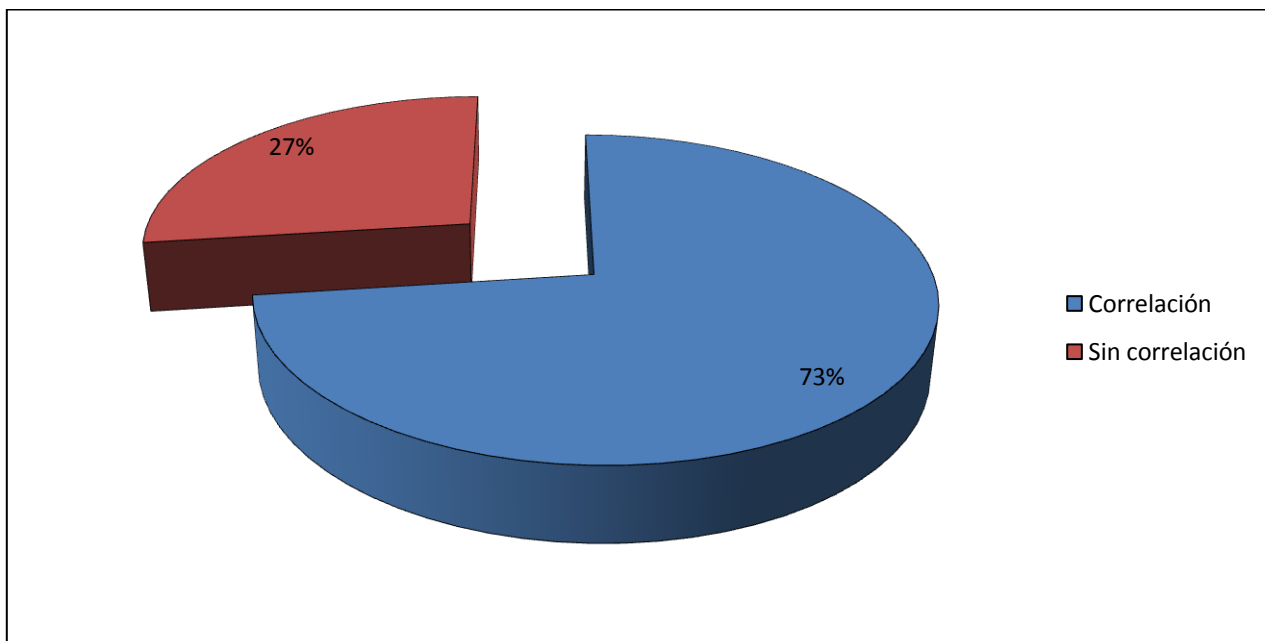
**Gráfico 13. Distribución de los casos de erupción medicamentosa, con patrón ampollar subepidérmico según el infiltrado inflamatorio.**



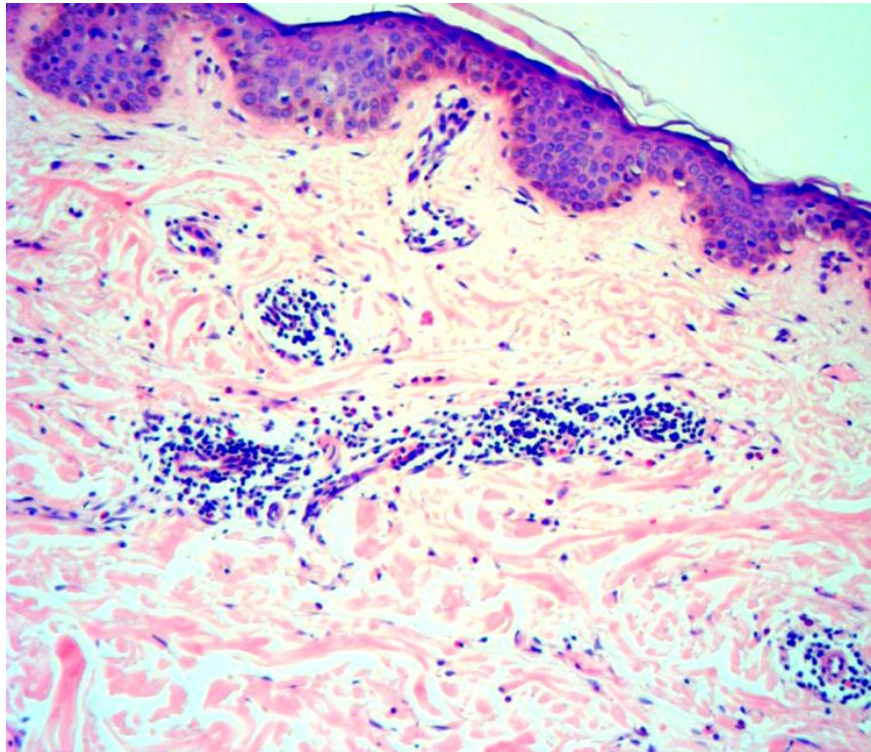
**Gráfico 14. Distribución de los casos de erupción medicamentosa según otros hallazgos encontrados.**



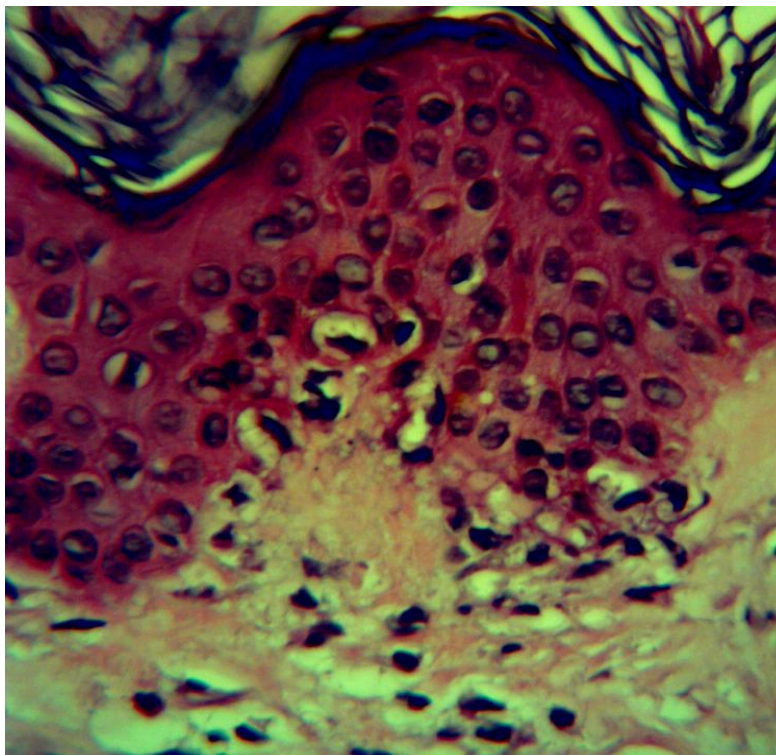
**Gráfico 15. Distribución de los casos de erupción medicamentosa según correlación clínico-patológica.**



**Foto 1: Perivascular superficial sin cambios epidérmicos.**

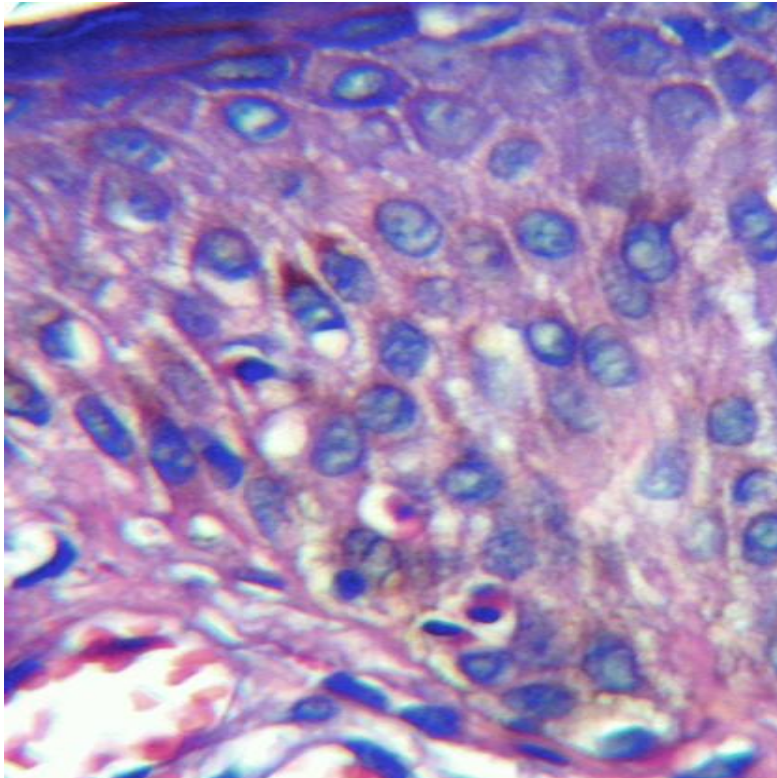


**Foto 2: Vacuolización de la capa basal.**

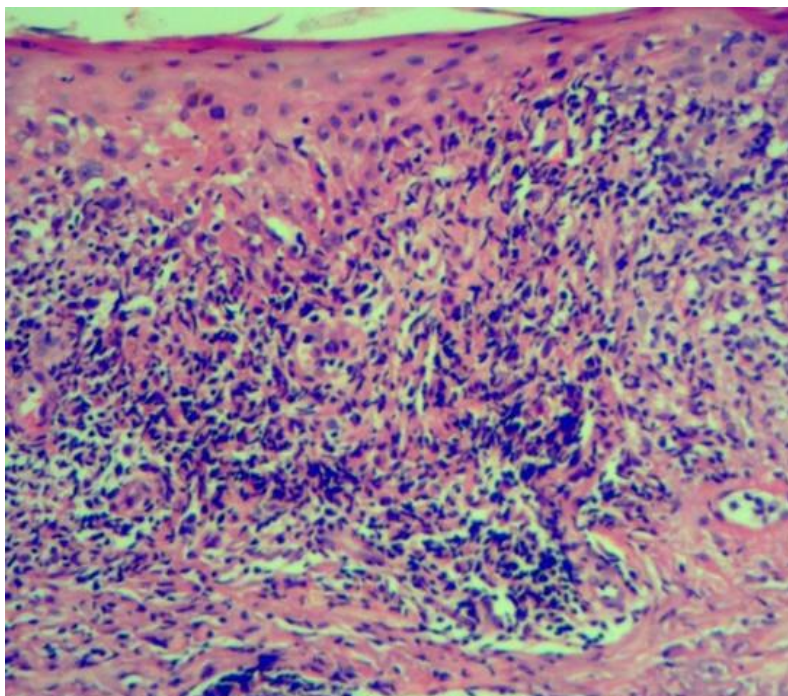




**Foto 3: Espongiosis.**

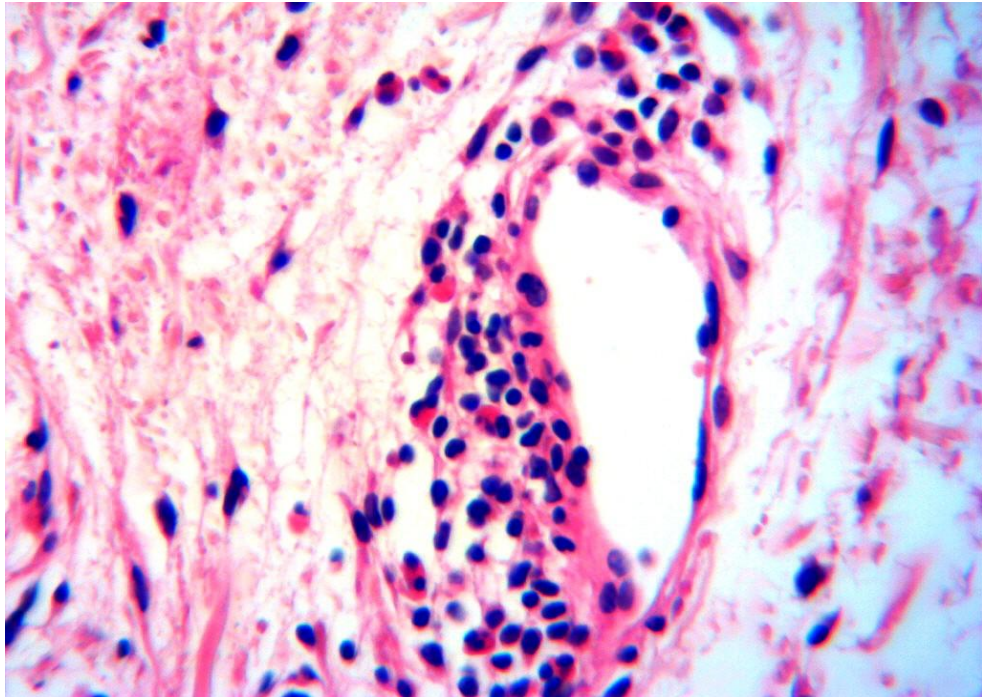


**Foto 4: Patrón liquenoide.**





**Foto 5: Presencia de eosinófilos.**



**Foto 6: Ampolla intraepidérmica.**

