

## ARTICULO ORIGINAL

### Características dermatopatológicas de las farmacodermias en la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas. FCM-UNA \*

#### Histopathology of drug eruptions at the Department of Dermatology, Hospital de Clínicas, FCM-UNA

Di Martino Ortiz B

Cátedra de Dermatología. Hospital de Clínicas. Facultad de Ciencias Médicas.  
Universidad Nacional de Asunción.

\* Tesis presentada en la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Asunción,  
para escalafón docente de la Cátedra de Dermatología.

## RESUMEN

**Introducción:** Las farmacodermias son todas aquellas reacciones adversas a medicamentos que se expresan fundamentalmente a nivel de la piel, las mucosas, o las faneras, debidas a un fármaco, independientemente de la forma de administración del mismo. **Objetivos:** Determinar las características dermatopatológicas, clínicas y epidemiológicas de las farmacodermias en la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas, FCM-UNA. **Material y método:** Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal con componente analítico de pacientes atendidos en la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas, FCM-UNA de ambos sexos y de cualquier edad con diagnóstico confirmado de farmacodermia de enero de 2008 a diciembre de 2012. **Resultados:** La frecuencia fue del 1,6% con leve predominio en mujeres (53%) y con un pico en la cuarta década de la vida (15%). El motivo de consulta más frecuente fue la mácula (43%) eritematosa (52%) y la mayoría de las lesiones se presentaron dentro de los 7 días de la administración del fármaco (36%) siendo los más frecuentemente involucrados AINES, anticonvulsivantes y antibióticos. 80% de pacientes mostraron erupciones liquenoides. El porcentaje global de acuerdos presentó una  $p_0=0,918369$  y el coeficiente kappa fue de  $0,836738$ . **Conclusiones:** El diagnóstico final de las farmacodermias se basa en la correlación clínico-patológica pero existen hallazgos microscópicos que nos sugieren esta posibilidad diagnóstica como la eosinofilia tisular, la disqueratosis y la asociación de patrones histopatológicos inhabituales o incongruentes. La identificación de éstos y la correlación son indispensables para diferenciarlas de otras dermatosis inflamatorias, realizar un diagnóstico temprano, preciso y tratamiento adecuado, reduciéndose así los costos de hospitalización.

**Palabras clave:** farmacodermias, reacción adversa a drogas, erupciones liquenoides por drogas.

*Autor correspondiente:* Prof. Dra. Beatriz Di Martino. Cátedra de Dermatología. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción. Paraguay. Correo-e: beatrizdimartino@gmail.com

Fecha de recepción el 14 de julio del 2014; aceptado el 20 de septiembre del 2014.

## ABSTRACT

**Introduction:** Toxicodermias comprise all adverse drug reactions (ADRs) that are expressed primarily at the skin or mucous membrane level due to a drug, regardless of the manner of administration thereof. **Objectives:** To determine the Dermatopathological, clinical and epidemiological characteristics of toxicodermias in the Department of Dermatology, Hospital de Clinicas, FCM-UNA. **Material and Methods:** Descriptive, observational, retrospective, cross-sectional study with an analytical component of patients of any age or gender who were treated at the Department of Dermatology, Hospital de Clinicas, FCM-UNA of both sexes and of any age with confirmed farmacodermia diagnosis during January 2008 to December 2012. **Results:** The frequency of toxicodermias is 1,6% with a slight predominance in female patients (53%) and with a peak incidence in the fourth decade of life (15%). The most frequent reason for consultation was erythema (52%) macula (43%), finding that most of the injuries occurred within 7 days of drug administration (36%). The most commonly involved drugs were NSAIDs, anticonvulsants and antibiotics. 80% of patients showed lichenoid eruptions. The overall percentage of agreement is a  $p=0,918369$  and the kappa coefficient is  $=0,836738$ . **Conclusions:** As in most other dermatological diseases, the diagnosis of cutaneous adverse drug reactions is based on clinico-pathological correlation. Nevertheless, there are some histopathological clues that can suggest this diagnosis such as the presence of ticular eosinophilia and/or dyskeratosis and the combination of unusual and apparently incongruent histopathological patterns. Identification of histopathological patterns and anatomoclinical correlation are indispensable for the differential with other inflammatory dermatoses, allowing for an early and precise diagnosis and a reduction of treatment and hospitalization costs.

**Key Words:** *toxicodermias, adverse drug reactions, lichenoid drug eruptions.*

## INTRODUCCION

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido a Reacción Adversa a Drogas (RAD) como "todo efecto no intentado o no deseado resultante de la administración de una droga con fines de diagnóstico, profilaxis o tratamiento, a las dosis normalmente usadas en el ser humano" (1,2).

Farmacodermias son aquellas RAD que se expresan fundamentalmente a nivel de la piel, las mucosas, o las faneras. Aproximadamente el 2% de todas las reacciones cutáneas inducidas por fármacos se consideran graves. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS): "Una reacción cutánea inducida por fármacos se considera grave si resulta en la muerte, requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización existente, ocasiona una discapacidad persistente o significativa. La necrólisis epidérmica tóxica y la reacción con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) son ejemplos de tales reacciones graves". Roujeau y Stern estiman que uno de cada 1.000 pacientes hospitalizados tiene una reacción cutánea grave por drogas (3). La pronta identificación de las reacciones cutáneas graves adversas a los medicamentos es un objetivo importante, ya que es un paso necesario antes de la interrupción del agente causal y por tanto del descenso de la morbilidad.

Las farmacodermias son un motivo de consulta frecuente para el dermatólogo. Continuamente se reportan nuevas manifestaciones cutáneas por medicamentos.

Estas son cada vez más frecuentes y cada vez más variadas en su presentación clínica, representando muchas veces un desafío para el especialista.

En nuestra sociedad, tanto los tratamientos farmacológicos como los cosméticos son usados con toda naturalidad en la vida diaria y la frontera entre ellos se diluye cada vez más. Desde los simples antitérmicos o los protectores solares, hasta los más sofisticados tratamientos biológicos o los implantes de relleno, sin olvidar los llamados «remedios naturales». Pese a la apariencia inocua de muchos de ellos, cada vez son más comunes las patologías causadas por sus efectos adversos o colaterales, que adoptan un amplio espectro de formas clínicas e histopatológicas, siendo su diana más frecuente la piel y la biopsia cutánea es una excelente herramienta para reconocerlos. No obstante, es preciso recordar que a menudo no existen criterios histológicos o inmunológicos patognomónicos que permitan excluir otras causas alternativas (4-6).

Por lo tanto, para establecer el diagnóstico definitivo será preciso tener en cuenta también los datos clínicos, especialmente la patología de base del paciente, la zona de aplicación de los tratamientos tópicos y la relación temporal, dado que en la mayor parte de casos las lesiones se desarrollan en las primeras dos semanas de tratamiento (7-9).

Los fármacos más frecuentemente involucrados en estas reacciones son los antiinflamatorios no esteroideos, los antibióticos y los anticonvulsivantes (10,11). La información clínica es especialmente importante en los casos en que la reacción al fármaco o cosmético simula a otra patología dermatológica de la que puede llegar a ser indistinguible desde un punto de vista histopatológico. Es precisamente el aumento de nuevos medicamentos, la polimedicación, la automedicación y el desarrollo de nuevos fármacos y productos cosméticos, lo que motivó la necesidad de desarrollar este trabajo, por lo cual al concluirlo se pretende dejar el registro de casos biopsiados de farmacodermias en la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas perteneciente de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNA, y hacer constar los datos histopatológicos que ayudan y facilitan al clínico, dermatólogo o cualquier especialista que asista a una farmacodermia a llegar a un mejor diagnóstico.

Los objetivos de este trabajo fueron:

1. Determinar las características dermatopatológicas de las farmacodermias en la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas, FCM-UNA.
2. Clasificar y subclasificar las farmacodermias, en sus diversos grupos dermatopatológicos por patrón de reacción tisular y por patrón inflamatorio en base a la clasificación de David Weedon.
3. Determinar el diagnóstico clínico presuntivo y el diagnóstico histológico final de pacientes con farmacodermia.
4. Estudiar las características epidemiológicas de los pacientes con farmacodermias (sexo, edad, profesión).
5. Estudiar las características clínicas de los pacientes con farmacodermias (motivo de consulta, síntomas subjetivos acompañantes, tiempo de evolución de las lesiones, lesión dermatológica elemental).

6. Determinar la concordancia entre la apreciación clínica y el diagnóstico dermatopatológico final (concordancia clínico-patológica).
7. Determinar el tipo de reacción tisular más frecuentemente causada por drogas.
8. Describir los fármacos asociados a farmacodermias en caso de que pudiesen ser identificados.

## MATERIALES Y METODO

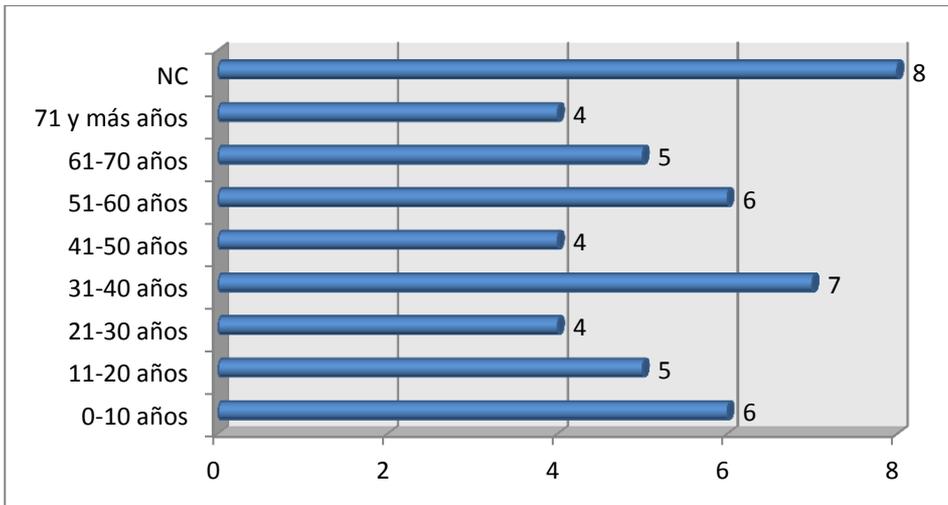
Estudio observacional, descriptivo, retrospectivo, de corte transversal con componente analítico donde la población accesible comprendió pacientes atendidos en la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas, FCM-UNA de ambos sexos y de cualquier edad con diagnóstico confirmado de farmacodermia durante el periodo de tiempo de enero de 2008 a diciembre de 2012. La muestra fue de 49 pacientes con diagnóstico histopatológico de farmacodermia y el muestreo fue no probabilístico de casos consecutivos. Para calcular el tamaño de la muestra se consideró una proporción del 25%, amplitud total del intervalo de confianza 0,25 y un nivel de confianza de 95% dando un estimativo de 47 paciente (12). Se excluyeron aquellos pacientes con reacciones cutáneas adversas a drogas y con diagnóstico clínico presuntivo que no tuvieran confirmación anatomopatológica.

Las variables estudiadas fueron sexo, edad, profesión, motivo de consulta, tiempo transcurrido desde el uso del fármaco hasta la aparición de la lesión cutánea, fármaco utilizado, patologías asociadas (comorbilidades), lesión dermatológica elemental, hallazgos relevantes de laboratorio, diagnóstico clínico y diagnóstico anatomopatológico. La gestión y análisis de datos se realizó en una planilla electrónica (Excel del programa Microsoft Office 2010) y posteriormente se elaboraron tablas y gráficos con estadística descriptiva. Se obtuvo la proporción de concordancia entre el diagnóstico clínico y el histopatológico por medio del coeficiente kappa. Este estudio no representó riesgo para la integridad física del paciente y se aplicó el principio de respeto y privacidad resguardando la identidad de los mismos.

## RESULTADOS

Fueron examinados un total de 2.974 reportes anatomopatológicos que obran en el archivo histopatológico de la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas, en el periodo de estudio seleccionado (años 2.008, 2.009, 2.010, 2.011 y 2.012); de donde un total de 49 pacientes fueron diagnosticados histopatológicamente con algún tipo de farmacodermia. La frecuencia fue del 1,6%. En los 49 casos de pacientes con farmacodermias se observó un leve predominio del sexo femenino, siendo 23 pacientes (47%) de sexo masculino y 26 pacientes del sexo femenino (53%).

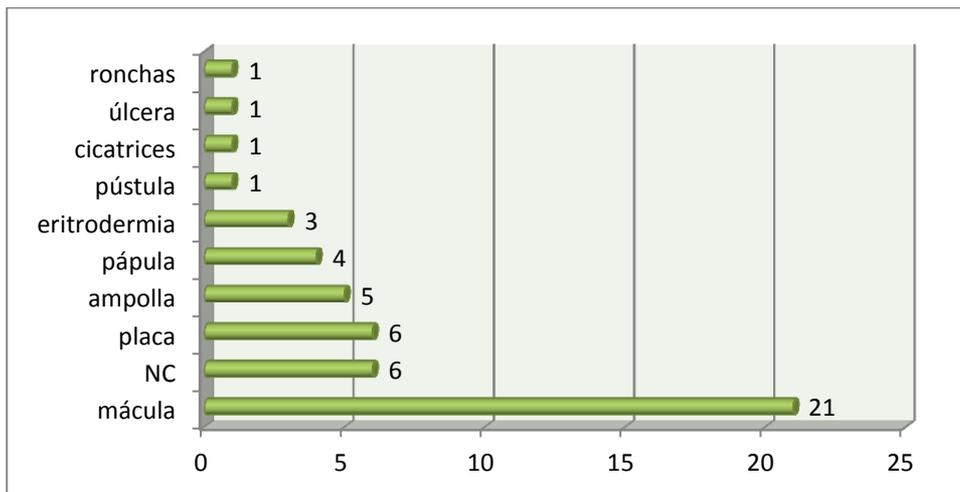
Para medir la distribución por edades se dividieron los pacientes por décadas, resultando la siguiente distribución observada en la **Figura 1**. Entre 0 a 10 años: 6 casos (12%); 11 a 20 años: 5 casos (10%); de 21 a 30 años: 4 casos (8%); de 31 a 40 años: 7 casos (15%); de 41 a 50 años: 4 casos (8%); de 51 a 60 años: 6 casos (12%); de 61 a 70 años: 5 casos (10%); y de 71 y más años: 4 casos (8%). Los datos de la edad no estaban consignados en 8 casos (17%). El pico de distribución etaria se registró en la cuarta década de la vida (31-40 años).



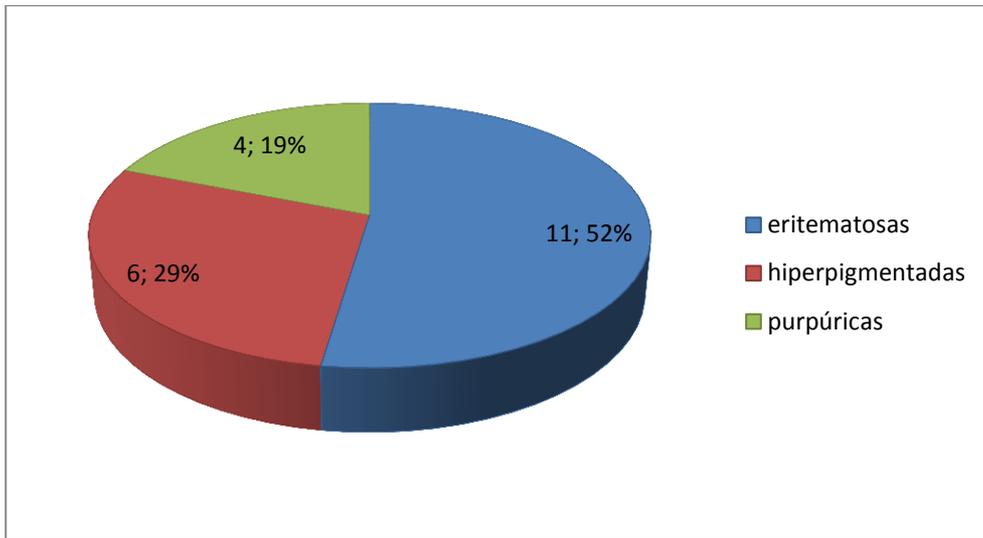
**Figura 1.** Distribución según edad en pacientes con farmacodermias. n=49  
Cátedra de Dermatología FCM-UNA. Período 2.008 al 2.012

Las actividades laborales más afectadas en orden decreciente fueron las amas de casa o quehaceres domésticos (QHD) con 11 pacientes (23%), seguido de estudiantes 8 pacientes (16%); menores, jornaleros/agricultores/granjeros con 4 pacientes cada grupo (8%), para cada grupo) y docentes 3 pacientes (6%). También se encontraron las siguientes profesiones y oficios como chofer, comerciante, sacerdote, funcionarios públicos y un abogado. Un paciente estaba desocupado y el dato profesión no se consignó en 12 de los 49 casos en las historias clínicas (25%).

Los motivos de consulta más frecuentes fueron mácula en 21 pacientes (43%); seguido por placa en 6 casos (13%) y ampolla en 5 casos (10%). Otros motivos de consulta fueron pápulas, eritema y descamación incluso eritrodermia, pústulas, cicatrices, úlcera y ronchas. Los tipos de máculas fueron tres, eritematosas en 11 casos (52%), hiperpigmentadas en 6 casos (29%) y purpúricas en 4 casos (19%). Ver **Figura 2** y **Figura 3**.

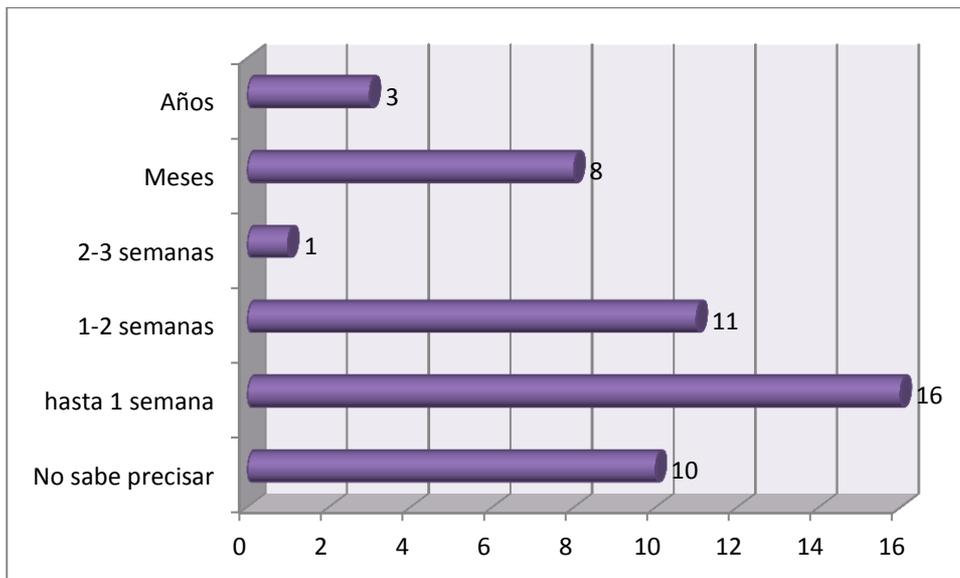


**Figura 2.** Distribución según motivo de consulta en pacientes con farmacodermias  
Cátedra de Dermatología FCM-UNA. Período 2.008 al 2.012. n=49



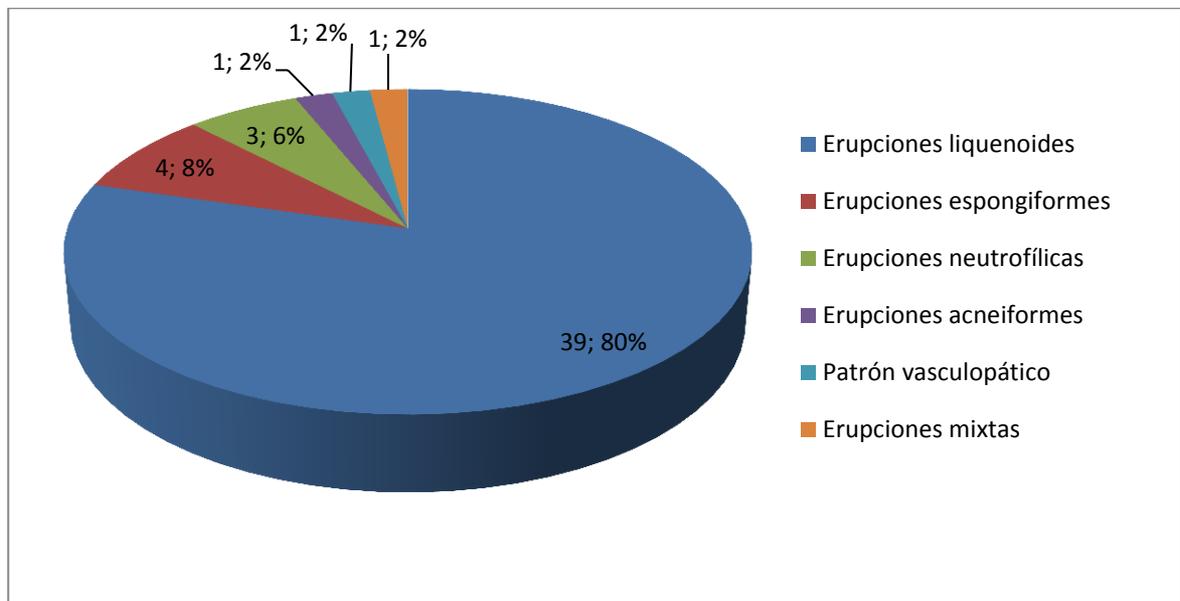
**Figura 3.** Distribución según tipo de mácula en pacientes con farmacodermias  
Cátedra de Dermatología FCM-UNA. Período 2.008 al 2.012. n=21

El prurito fue el síntoma subjetivo acompañante de las lesiones cutáneas en 12 casos (25%). No referían prurito 31 pacientes (63%) y este dato no estaba consignado en las fichas clínicas en 6 casos (12%). Para medir el tiempo de evolución desde la aparición de la lesión cutánea hasta la consulta se distribuyeron en 5 grupos, de la siguiente manera: hasta 1 semana 16 pacientes (36%); de 1 a 2 semanas 11 pacientes (23%); de 2 a 3 semanas 1 paciente (2%); meses 8 pacientes (16%) y años 3 pacientes (6%). Ver **Figura 4**. En estos últimos grupos la evolución de las lesiones fue entre 2 a 8 meses, y entre 3 hasta 10 años. Hay un 20% de pacientes que no sabe precisar el tiempo de evolución de sus lesiones (10 casos).



**Figura 4.** Distribución según tiempo de evolución en pacientes con farmacodermias  
Cátedra de Dermatología FCM-UNA. Período 2.008 al 2.012. n=49

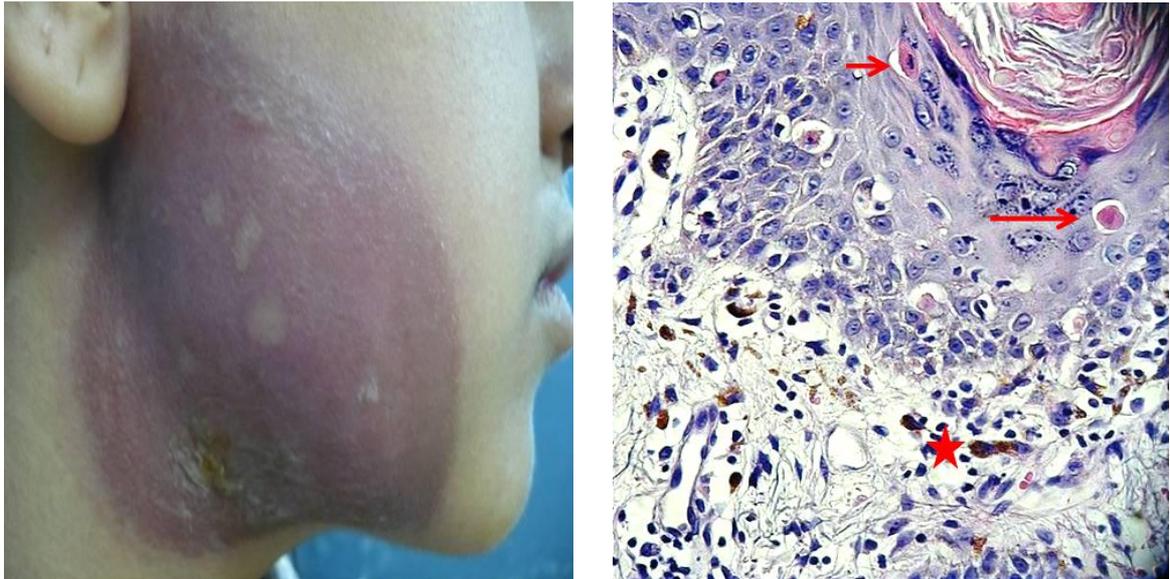
Los fármacos más comúnmente involucrados fueron los AINES en 16 casos, anticonvulsivantes en 7 casos y antibióticos en 6 casos. El resto de los fármacos fueron antineoplásicos, antialérgicos, inmunosupresores, terapia antirretroviral, antidiabéticos orales, entre otros. 13 pacientes estaban polimedificados y consumían más de uno de estos fármacos. Se agruparon en pacientes con patología asociada con 26 casos (53%) y sin patología asociada con 23 casos (47%). De los 26 pacientes con patologías asociadas las mismas fueron epilepsia 4 casos (15%), afección mioarticular degenerativa o inmune (artralgias, mialgias, artritis reumatoidea o atrosia) 5 casos (19%), malignidades (Leucemia linfocítica crónica, Linfoma no Hodgkin y carcinoma de mama) 3 casos (12%), hipertensión arterial (HTA) 4 casos (15%), alergia 2 casos (8%) y otros 7 casos (27%). En este último grupo se incluyó a 2 casos de vitíligo y las siguientes patologías con un caso cada una como hipergammaglobulinemia primaria, cálculos renales, obesidad, enfermedad tiroidea y neuromielitis óptica de Devic. Los diagnósticos histopatológicos se agruparon en las siguientes categorías: erupciones liquenoides 39 pacientes (80%), erupciones espongiformes 4 pacientes (8%), erupciones neutrofilicas 3 pacientes (6%), erupciones acneiformes 1 paciente (2%) y erupciones mixtas 1 paciente (2%), tratándose de una erupción liquenoide/espongiforme. Ver **Figura 5**.



**Figura 5.** Distribución por patrón histopatológico en pacientes con farmacodermias  
Cátedra de Dermatología FCM-UNA. Período 2.008 al 2.012. n=49

Los diagnósticos anatomopatológicos finales fueron: Eritema exudativo multiforme (EEM): 14 pacientes (29%), Erupción medicamentosa fija (EMF): 9 pacientes (19%), erupción liquenoide por drogas: 8 pacientes (16%), eccema (dermatitis espongiforme): 4 pacientes (8%), Síndrome de Stevens Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica/Pustulosis exantematosa aguda generalizada (SSJ, NET y PEAG) con 3 pacientes cada una (6%), dermatitis cenicienta: 2 pacientes (4%), y acné/foliculitis, vasculitis cutánea leucocitoclástica (VCL) y erupción mixta con 1 paciente cada una (2%).

Se buscó concordancia entre los diagnósticos clínicos y los diagnósticos anatomopatológicos, encontrándose que en el 92% (45 de 49 casos) hubo concordancia global entre los mismos con un porcentaje global de acuerdos ( $P=0,918369$ ). El coeficiente kappa fue de  $0,836738$ . De acuerdo a los márgenes de valoración de grado de acuerdo en función del índice kappa de Landis y Koch, se obtuvo un muy buen acuerdo entre los calificadores. De estos 49 casos, el 8% (4 casos) resultó sin correlación clínico-histológica. Ver **Figura 6** y **Figura 7**.



**Figura 6.** Izquierda. Clínica: Erupción medicamentosa fija. Placa eritematoviolácea, con ampollas pequeñas en su superficie, límites netos, bordes regulares, de 8x6cm. de ejes mayores en cara lateral derecha del cuello, extendiéndose a región maxilar inferior. Derecha. Histopatología: Se observan numerosos queratinocitos apoptóticos intraepidérmicos (flecha corta) algunos con remanentes nucleares (Civatte) y otros sin ellos o cuerpos coloides (flecha larga). Los cuerpos coloides pueden ser dérmicos o epidérmicos con numerosos melanófagos en dermis superficial como manifestación de la incontinencia melánica (asterisco).



**Figura 7.** Izquierda Clínica: Necrosis epidérmica tóxica (NET). Ictericia universal, ampollas y erosiones múltiples. Derecha Histopatología: Ampolla subepidérmica donde el techo (flecha hueca) lo constituye una epidermis enteramente necrosada. La ampolla es pauci-inflamatoria.

## DISCUSIÓN

Se han encontrado un total de 49 pacientes con diagnósticos de distintas formas clínico-patológicas de farmacodermias. Este es un dato relevante, porque se trata de casos de farmacodermias biopsiadas y no solo diagnosticadas clínicamente. Hasta el momento en que se terminó este estudio no hay otro trabajo nacional similar que correlacione la clínica con la histopatología publicado, por lo que podemos considerar, que la frecuencia de farmacodermias biopsiadas en un servicio de referencia como el nuestro, en pacientes ambulatorios es del 1,6%, es decir 1,6 pacientes de cada 100 que se biopsian lo hacen por este diagnóstico y una de cada 40 a 50 consultas ambulatorias dermatológicas es motivada por un problema de este tipo (4). Las reacciones a fármacos son procesos cada vez más frecuentes y, aunque suele tratarse de trastornos leves y auto limitados, pueden llegar a poner en peligro la vida del paciente en algunos casos (y pueden formar parte de las urgencias dermatológicas).

Con relación a la epidemiología de los casos encontrados se puede señalar que las farmacodermias fueron más frecuentes en la cuarta década (31-40 años) de la vida siendo este hallazgo poco esperado para estas reacciones, ya que como demuestra la bibliografía la mayoría de los pacientes susceptibles a padecerlas son los ancianos por diversos motivos, tales como la poli medicación a la que frecuentemente se ven expuestos, así como cambios en la farmacocinética y farmacodinamia que se producen con la edad o por la presencia de enfermedades asociadas. Es de interés el hallazgo de los dos pacientes más jóvenes con una farmacodermia, ambos de 2 años de edad, presentaron eritema exudativo multiforme, uno de ellos incluso de la forma mayor, existiendo un rango etario bastante variado para la aparición de estas reacciones (4,7,10-18).

En cuanto al sexo se observó un leve predominio femenino lo que coincide con la literatura revisada (7,10,11,15).

En relación a la distribución de los casos por oficios o profesiones, la mayoría de los pacientes eran estudiantes, menores y un número significativo de mujeres se dedicaban a los quehaceres domésticos. La importancia de este dato radica en que cualquier producto usado en oficios y profesiones, es capaz de desarrollar una reacción por hipersensibilidad, cuando ésta es aplicada en la piel (6). Cabe destacar el caso de los pacientes estudiantes/menores, donde son sus cuidadores los que imparten la medicación, por desinformación o incapacidad imposibilidad de acudir a un centro asistencial, poli y automedicando a estos niños y convirtiéndolos en posibles pacientes susceptibles de desarrollar este tipo de reacciones, muchas de las cuales podrían resultar graves.

El motivo de consulta más común fue la mácula eritematosa, lo cual es habitual y coincidente con la literatura revisada (19). Este dato es llamativo, debido a que si bien el gran polimorfismo clínico-patológico es lo que caracteriza a este tipo de reacciones, la mayoría se inicia con una lesión elemental dermatológica común. En cuanto al prurito como síntoma subjetivo acompañante, se presentó en una minoría de nuestros pacientes, quizás porque esta variable no fue analizada suficientemente y en muchas de las historias clínicas no constaba este dato, que es relevante, como describe la literatura, en las farmacodermias (20). También es altamente relevante el signo "dolor cutáneo", sobre todo en las formas graves, sin embargo este dato no pudo incluirse en este estudio debido a que solo estaba consignado en dos de nuestras historias clínicas.

Como un aporte de este trabajo se sugiere que este dato deba ser siempre consignado cuando se sospecha de una reacción tóxico-medicamentosa.

El tiempo de evolución desde la ingestión del medicamento hasta la aparición de los síntomas que motivaron la consulta, fue con más frecuencia de 0 a 15 días, siendo el caso de menor tiempo de evolución de 48 horas para una necrólisis epidérmica tóxica, lo que muestra que estas reacciones pueden tener una evolución rápida y el paciente consulta de manera inmediata por la gravedad de la misma. El caso con tiempo de evolución más largo era de 10 años y correspondía a una erupción fija por drogas, lo cual también es lo esperado para una reacción que se repite en el tiempo con la re-utilización del mismo medicamento durante años. Esto coincide con las publicaciones donde la mayoría de las reacciones se producen a los 10 días de haber recibido el fármaco, pero aunque se han reportado periodos de tiempo mayores entre la ingesta de la droga y la aparición de la reacción adversa (4,7,8,9,13,18,21,22).

Según la presencia de patología asociada y la aparición de farmacodermias, en este estudio más de la mitad de los pacientes presentó algún tipo de patología asociada como ser hipertensión arterial, cáncer de mama, artritis reumatoide, LES, artralgias, artrosis, mialgias, rinitis alérgica, vitíligo, hipogammaglobulinemia primaria, epilepsia, obesidad, linfomas o leucemias. El resto de los pacientes eran aparentemente sanos. Estas comorbilidades son relevantes, en el sentido de la medicación que reciben los pacientes según la enfermedad de base que padecen. También hay que recalcar que muchos casos citados como artralgias o mialgias inespecíficas en la historia clínica, son de pacientes que se han "auto medicado" para paliar este tipo de sintomatologías. Uno de los pacientes era VIH positivo y sus manifestaciones cutáneas aparecieron dentro de los 15 días de iniciada su triple terapia antirretroviral.

Los medicamentos más comúnmente involucrados en este estudio son 1) AINES: ketorolac, piroxicam, paracetamol, ibuprofeno, dipirona y diclofenac; 2) ATB: neomicina, cloramfenicol, cefadroxilo, cefalexina 3); LOS ANTICONVULSIVANTES: carbamazepina, difenilhidantoína, gabapentina; 4) LOS ANTIALÉRGICOS: cetirizina, clorfeniramina; 5) LOS ANTINEOPLÁSICOS, quimioterápicos o inmunosupresores: doxorubicina, ciclofosfamida, azatioprina; y 6) OTROS: sustancias cloradas, citrato de potasio, beta bloqueantes, IECA, antidiabéticos orales, ansiolíticos, antirretrovirales. También hay que mencionar que en muchos de los pacientes no pudo ser identificada una etiología. Esto es debido quizás a que éstos no consideran "medicamentos" muchos remedios naturales y a otros los consideran inocuos; por ejemplo ácido acetil salicílico o un jarabe para la tos y no lo reportaban al médico que le realiza la historia, o quizás hayan tomado el medicamento mucho tiempo antes de presentarse la reacción cutánea y no sean capaces de relacionar la causa con el efecto. Los diagnósticos clínicos fueron 65 en total para 49 pacientes y eran de farmacodermia en general, o en determinadas circunstancias el diagnóstico específico de la misma. También hay que observar que en muchos casos se remitieron las biopsias con múltiples diagnósticos diferenciales.

Este estudio permitió estudiar los diagnósticos anatomopatológicos de los pacientes biopsiados por sospecha clínica de farmacodermia. Los diagnósticos histológicos finales encontrados en esta revisión fueron el eritema exudativo multiforme (el más frecuente), la erupción medicamentosa fija, el síndrome de Stevens Johnson, la erupción liquenoide por drogas, la pustulosis exantematosa aguda generalizada, las dermatitis espongiiformes (eccemas), dermatitis cenicienta, NET, vasculitis cutánea leucocitoclástica y reacción acneiforme (incluida la foliculitis).

También se hace constar que se encontró un caso que combinaba patrones de reacción espongiiforme y liquenoide en un paciente que clínicamente presentaba un rash cutáneo con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

Así en base a estos hallazgos se realizó una clasificación de los diagnósticos anatomopatológicos finales basado en su patrón de reacción tisular. El patrón histológico más frecuentemente causado por fármacos en este estudio es el de tipo liquenoide, con daño vacuolar en la basal epidérmica, apoptosis queratinocitaria e infiltrado superficial de linfocitos grandes y de aspecto "activado". Dentro de este grupo se incluyen la dermatitis cenicienta, erupción liquenoide por drogas, erupción fija por drogas, EEM, SSJ y NET. Esto coincide con los datos publicados en la literatura. Existen diferentes publicaciones de revisión de la histopatología de las reacciones medicamentosas basadas especialmente en el análisis por patrón histológico. La mayoría de estos trabajos concluye que el diagnóstico histológico de las erupciones medicamentosas es difícil, puede resultar equívoco y suele requerir de la correlación clínico-patológica. Algunas reacciones muestran patrones indistinguibles de los observados en las dermatosis genuinas de otra etiología (enfermedades ampollares, vasculitis, urticaria, foliculitis, paniculitis) y necesariamente precisan de la correlación clínica o de pruebas específicas para su correcto diagnóstico. Si se quiere tener un registro completo de las farmacodermias consideramos que debe ampliarse la asignación presupuestaria de manera a realizar la biopsia a todos los casos de sospecha clínica. Justamente para concluir este trabajo se realizó un estudio de concordancia clinicopatológica. La correlación clínico-patológica es absolutamente esencial en todos los aspectos de la dermatología, tanto en las enfermedades inflamatorias como en las patologías tumorales. Para ello un servicio de referencia y que funciona correctamente, precisa de estudios histopatológicos para llegar a un diagnóstico adecuado. Es por esto que es necesario estrechar las relaciones entre dermatólogos y patólogos, y mejorar la formación de estos especialistas en ambos campos. La concordancia entre el primer diagnóstico clínico que establece el dermatólogo y el que realiza el patólogo alcanza hasta un 74% en las series publicadas (23). En este trabajo esa cifra es superior, ya que alcanzó el 92% globalmente. Se consideró que había concordancia cuando dentro de las presunciones diagnósticas clínicas, al menos una de ellas coincidía con el resultado histopatológico. Se consideró que no había concordancia cuando el diagnóstico histopatológico final no estaba enumerado entre los diagnósticos clínicos presuntivos. Para determinar si la concordancia observada entre el diagnóstico clínico y el histopatológico fue superior a la esperada por el azar, se calculó el índice kappa cuyo valor fue de 0,83 ( $p=0,0000$ ). Así, se puede afirmar que la fuerza de la concordancia alcanzada entre el dermatólogo y el patólogo fue muy buena según los márgenes de valoración del grado de acuerdo en función del coeficiente kappa de Landis y Koch ( $<0$ =sin acuerdo;  $0-0,2$ =acuerdo insignificante;  $0,2-0,4$ =bajo;  $0,4-0,6$ =moderado;  $0,6-0,8$ =bueno;  $0,8-1$ =muy bueno) (24).

Existen casos en los que hay dudas diagnósticas, pero "en la mayoría de los casos las biopsias ya tienen un enfoque muy concreto hacia el diagnóstico". Para el dermatopatólogo, establecer una serie de claves histológicas es de especial importancia para establecer el diagnóstico de la lesión. El objetivo es ofrecer claves histológicas precisas de estas lesiones cutáneas para establecer diagnósticos precoces. La información que el patólogo ofrece mediante el diagnóstico implica, en la mayoría de las ocasiones, un pronóstico y un tratamiento concreto. La concordancia entre el diagnóstico clínico y el histopatológico también depende de la naturaleza de las enfermedades sospechadas. Esto cobra una mayor transcendencia en el grupo de las dermatosis inflamatorias, donde están incluidas las farmacodermias, muchas de las cuales no cuentan con un cuadro histológico específico, a diferencia de lo que ocurre en las dermatosis neoplásicas. Igualmente, en

las dermatosis inflamatorias es de gran importancia la elección de la lesión a biopsiar, la cual debe tener en cuenta el tipo, el estadio evolutivo y la posible modificación por rascado, sobreinfección o tratamientos previos.

La piedra angular en el diagnóstico dermatológico es el estudio de las manifestaciones clínicas y su relación con los hallazgos histológicos (correlación clínico-patológica). El rendimiento diagnóstico de la biopsia de piel depende del conocimiento y de la experiencia del clínico, el sitio y método seleccionados para la toma de la muestra, la información clínica suministrada en la solicitud de estudio anatomopatológico, el procesamiento del tejido y la competencia del médico patólogo. La información y el diagnóstico clínico suministrados en la solicitud de estudio anatomopatológico son fundamentales para su interpretación, pues aportan datos clave al patólogo, que le permiten enfocarse en la búsqueda de las características histológicas para corroborar o descartar el diagnóstico clínico en algunas ocasiones cuando el estudio histopatológico es de difícil interpretación. Vale la pena recordar que en este estudio fue un dermatólogo quien tomó las muestras e hizo la solicitud del estudio anatomopatológico y un patólogo con experiencia en dermatopatología fue quien realizó el estudio histopatológico, lo cual puede explicar la muy buena concordancia entre el diagnóstico clínico y el histopatológico.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Galimany J, Samaniego A, Vinuesa M, Mindel E, Darraguerre F. Farmacovigilancia: Detección de reacciones adversas a medicamentos tipo B. Factores de riesgo asociados. Archivos Argentinos de Alergia e Inmunología 1999;30(3):18-28.
2. Ruiz I, Pinilla E. La Piel y los efectos adversos de los medicamentos. Aspectos generales de farmacovigilancia. Rev. Chilena Dermatol. 1997;13(2):119-124.
3. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. N Engl J Med 1994;331:1272-1285.
4. Crowson AN, Magro CM. Recent advances in the pathology of cutaneous drug eruptions. Dermatol Clin 1999 Jul; 17(3): 537-60.
5. Bronnimann M, Yawalkar N. Histopathology of drug-induced exanthems: is there a role in diagnosis of drug allergy? Curr Opin Allergy Clin Immunol 2005;5:317-21.
6. Fernández Figueras MT. Reacciones cutáneas a tratamientos farmacológicos y cosméticos. Rev Esp Patol. 2007; 40(2): 69-78.
7. Sacerdoti G, Voza A, Ruocco V. Identifying skin reactions to drugs. Int J Dermatol 1993; 32(7): 469-79.
8. 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.
9. Salkind AR, Cuddy PG, Foxworth JW: The rational clinical examinations this patient allergic to penicillin? An evidence-based analysis of the likelihood of penicillin allergy. JAMA 2001;285:2498-2505.
10. Kauppinen K, Stubb S. Drug eruptions: Causative agents and clinical types. A series of in-patients during a 10 years period. Acta Derm Venereol (Stockh) 1984;64:320-324.
11. Alanko K, Stubb S, Kauppinen K. Cutaneous drug reactions: Clinical types and causative agents. A five year survey of in patients(1981-1985). Acta Derm Venereol (Stockh) 1989;69:223-226.
12. Hulley SB, Cummming SR. Desingning Clinical Research 1988;13:220.
13. Breathnach SM and Hintner H. Adverse Drug Reactions and the Skin. Backwell Scientific Publications. First edition, 1992.
14. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. JAMA 1986;256(24):3358-3363.
15. Stubb S, Heikkilä H, Kauppinen K. Cutaneous reactions to drugs: A series of in patients during a five year period. Acta Derm Venereol (Stockh) 1994;74:289-291.
16. Hunziker T, Künzi U, Braunschweig S. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year survey. Allergy 1997; 52: 388-393.

17. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. Arch Dermatol 2001;137:765-770.
18. Weedon D. Cutaneous drug reactions. In: Weedon D, ed. The Skin. Edinburgh: Churchill-Livingston 1992:559-569.
19. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS. et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome and erythema multiform. Arch Dermatol 1993;129:92-96.
20. Staughton RC, Payne CM, Harper JI, et al: Toxic pustuloderma: a new entity. J R Soc Med 1984;77(suppl. 4):6-8.
21. Wintroub BU, Stern R. Cutaneous drug reactions: pathogenesis and clinical classification. J Am Acad Dermatol 1985;13(2 Pt. 1):167-79.
22. Crowson AN, Magro CM. The dermatopathology of drug eruptions. Curr Probl Dermatol. 2002;14:117-146.
23. Londoño DA, Mendoza MA, Correa LA, Hoyos JG, Estrada S. concordancia entre el diagnóstico clínico y el histopatológico en pacientes con lesiones dermatológicas. Rev Asoc Colomb Dermatol 2011;19:119-126.
24. Cepeda S, Pérez A. Estudios de concordancia: intercambiabilidad en sistemas de medición. En: Ruiz A, Morillo L, editores. Epidemiología clínica, investigación clínica aplicada. Primera edición. Bogotá: Editorial Panamericana; 2004. p.293-307.