

VI REACCIONES CUTANEAS ADVERSAS POR MEDICAMENTOS

DR. NEAL H. SHEAR

SANDRA KNOWLES, B. SC.

DRA. LORI SHAPIRO

Una reacción adversa por medicamentos (RAM) se define como cualquier efecto nocivo, no intencionado e indeseable causado por un medicamento y que ocurre con las dosis usadas en humanos para profilaxis, diagnóstico o tratamiento.¹ Las erupciones cutáneas se encuentran entre las manifestaciones más comunes de RAM.

Durante los últimos 15 años ha ocurrido un cambio dramático en nuestros conocimientos sobre las erupciones cutáneas inducidas por fármacos, que no se ha aplicado hasta ahora en la práctica clínica. El mejor enfoque para tratar las erupciones inducidas por medicamentos consiste en hacer el diagnóstico. Es claro que los fármacos causan síndromes especiales y se requiere un examen completo del paciente. Este capítulo revisa la fisiopatología y manifestaciones clínicas de las RAM cutáneas que son importantes para su correcto diagnóstico y tratamiento.

Epidemiología

Los estudios de epidemiología han demostrado que ocurren RAM en alrededor del 10 a 20 por ciento de todos los pacientes hospitalizados² y que el 3 a 6 por ciento de todos los ingresos hospitalarios son el resultado de RAM.³ En el Programa Cooperativo de Vigilancia de Fármacos de Boston,⁴ la prevalencia de RAM cutáneas en pacientes hospitalizados fue de 2.2 por ciento. Los antibióticos fueron responsables del 75 por ciento de las reacciones detectadas. Se ha calculado que los costos directos del hospital por RAM en los Estados Unidos son de alrededor de 1.56 billones de dólares por año.⁵ Las RAM constituyen la cuarta causa de muerte en los Estados Unidos.⁶

Etiología

Las reacciones cutáneas a fármacos suelen ocurrir en pacientes con cuadro clínico complicado que puede incluir la exposición a múltiples agentes. Los nuevos fármacos iniciados en las 6 semanas previas son agentes causales potenciales, lo mismo que los medicamentos empleados en forma intermitente, incluyendo las preparaciones que se expenden sin receta y los remedios derivados de hierbas y naturistas.

Diagnóstico

MANIFESTACIONES CLINICAS

La morfología de las erupciones cutáneas puede ser exantematosa, urticariana, ampollosa o pustular. La magnitud de la reacción es variable. Por ejemplo, una vez que se ha evaluado la morfología de la reacción puede realizarse un diagnóstico específico (v.gr., erupción fija a drogas o pustulosis exantematosa generalizada). La reacción puede también presentarse como un síndrome (v.gr., reacción semejante a enfermedad del suero o a un síndrome de hipersensibilidad). Ocurre fiebre en las RAM cutáneas más serias.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial puede incluir exantemas virales (v.gr., mononucleosis infecciosa e infección por parvovirus B19), infecciones bacterianas, síndrome de Kawasaki, enfermedades del tejido conectivo y neoplasias.⁷

PRUEBAS DE LABORATORIO

La prueba cutánea a la penicilina con determinantes mayores y menores es útil para confirmar la reacción de hipersensibilidad inmediata mediada por IgE a este antibiótico.⁸ Pueden ser útiles las pruebas orales en el diagnóstico de las RAM; sin embargo, no deben usarse si ha ocurrido antes una reacción seria, como síndrome de Stevens Johnson (SEJ) o necrolisis epidérmica tóxica (NET). Las pruebas con parche pueden ser útiles en el diagnóstico de las erupciones fijas por drogas o la dermatitis por contacto.⁹

Erupciones exantematosas

ERUPCIONES SIMPLES

Las erupciones exantematosas, también conocidas como morbiliformes, maculopapulares o escarlatiniformes, son las RAM cutáneas más comunes.⁴ Los exantemas simples son cambios eritematosos en la piel sin ampollas o pústulas.

Muchos medicamentos pueden causar erupciones exantematosas, incluyendo las penicilinas, sulfonamidas, barbitúricos y medicamentos antiepilépticos.⁴ Se desarrollan erupciones exantematosas en el 3 a 7 por ciento de los pacientes que reciben aminopenicilinas como la ampicilina y la amoxicilina. Sin embargo, estas erupciones pueden desarrollarse hasta en el 60 a 100 por ciento de los pacientes que toman estos antibióticos en forma conjunta con alopurinol o que tienen leucemia linfocítica, mononucleosis infecciosa, infección por citomegalovirus o hiperuricemia.

Los estudios sugieren que algunas erupciones exantematosas representan hipersensibilidad mediada por células.^{10,11} la etiología de la erupción por ampicilina en pacientes con una infección viral se desconoce, pero la erupción no parece ser mediada por IgE y los pacientes pueden tolerar todos los antibióticos betalactámicos, incluyendo la ampicilina, una vez que se ha resuelto el proceso infeccioso. Se ha observado una reacción semejante en el 50 por ciento de los pacientes infectados por VIH que se exponen a sulfonamidas.¹²

Los exantemas simples son simétricos y casi siempre generalizados. El prurito es el síntoma asociado más común. No suele ocurrir fiebre con las erupciones exantematosas simples. Estas erupciones suelen ocurrir en la primera semana de iniciado el tratamiento y casi siempre se resuelven en 7 a 14 días.¹³ El exantema se vuelve de rojo brillante a café cuando comienza a resolverse y puede ocasionar descamación.¹⁴

Algunos pacientes con erupciones exantematosas inducidas por ampicilina o amoxicilina pueden desarrollar un resultado positivo en una prueba del parche o una prueba intradérmica tardía.^{11,12} Sin embargo, las pruebas cutáneas no se consideran útiles en el diagnóstico de una erupción exantematosa.

El diagnóstico diferencial de una erupción exantematosa inducida por drogas incluye exantemas virales (debe investigarse mononucleosis infecciosa), enfermedades del tejido conectivo, infecciones bacterianas e infecciones por rickettsias. También debe pensarse en un síndrome de hipersensibilidad dentro del diagnóstico diferencial (ver adelante).

El tratamiento de las erupciones exantematosas simples suele ser de apoyo. Por ejemplo, los antihistamínicos orales usados en conjunto con compresas húmedas pueden aliviar el prurito. Los esteroides tópicos están indicados cuando los antihistamínicos no causan alivio. Se usan esteroides sistémicos solo en casos severos. Se recomienda suspender el agente agresor.

ERUPCIONES COMPLEJAS

Síndrome de hipersensibilidad

El síndrome de hipersensibilidad es una reacción compleja a los fármacos que afecta varios órganos y sistemas. La triada de fiebre, erupción cutánea y afección a órganos internos indica este síndrome potencialmente grave. Ocurre en alrededor de uno de cada 3,000 exposiciones a agentes como anticonvulsivantes aromáticos (v.gr., fenitoína, fenobarbital y carbamacepina¹⁵), antibióticos sulfonamidas, dapsona, minociclina y alopurinol.^{16,17}

Se ha sugerido que el metabolismo de los anticonvulsivantes aromáticos por el citocromo P-450 tiene un papel pivote en el desarrollo del síndrome de hipersensibilidad.¹⁸ En la mayoría de las personas los metabolitos químicamente reactivos que se producen se detoxifican por las epóxido hidrolasas. Si la detoxificación es defectuosa uno de los metabolitos puede actuar como hapteno e iniciar una respuesta

inmune, estimular apoptosis o causar necrosis celular en forma directa.

En un estudio,¹⁸ el 75 por ciento de los pacientes con reacción o síndrome de hipersensibilidad a un anticonvulsivante aromático mostró reactividad cruzada in vitro a los otros dos anticonvulsivantes aromáticos. Además, las pruebas in vitro han demostrado que existe ocurrencia familiar de hipersensibilidad a los anticonvulsivantes.¹⁸ Aunque el lamotrigine no es un anticonvulsivante aromático, puede causar también una reacción de hipersensibilidad.^{19,20}

Los antibióticos sulfonamidas pueden provocar reacciones de hipersensibilidad en las personas susceptibles. La vía metabólica principal de las sulfonamidas incluye la acetilación del fármaco a un metabolito no tóxico y su excreción renal. Una vía metabólica alternativa, cuantitativamente más importante en pacientes que son acetiladores lentos, incluye al sistema oxidasa de función mixta del citocromo P-450. Estas enzimas transforman el compuesto original en metabolitos reactivos, principalmente hidroxilaminas y compuestos nitrosos, que producen citotoxicidad independiente de los anticuerpos preformados específicos contra el fármaco. En la mayoría de las personas ocurre detoxificación de estos metabolitos. Sin embargo, pueden desarrollarse reacciones de hipersensibilidad en pacientes que son incapaces de detoxificar los metabolitos (v.gr., los que tienen deficiencia de glutatión).²¹ Aunque el defecto de detoxificación se presenta en el 2 por ciento de la población, solo una de cada 10,000 personas manifiesta un síndrome de hipersensibilidad en respuesta a las sulfonamidas. Los hermanos y otros familiares en primer grado de los pacientes con defectos de detoxificación tienen mayor riesgo (quizá uno de cuatro) de tener un defecto semejante.

Otras aminas aromáticas, como la procainamida, la dapsona y el acebutolol, se metabolizan también a compuestos químicamente reactivos. Los autores recomiendan que los pacientes que desarrollan síntomas compatibles con una reacción de hipersensibilidad eviten estas aminas aromáticas porque existe la posibilidad de reacción cruzada. Sin embargo, no ocurre reacción cruzada entre las sulfonamidas y fármacos que no son aminas aromáticas (v.gr., sulfonilureas, diuréticos tiacídicos, furosemide y acetazolamida).

La reacción de hipersensibilidad ocurre con más frecuencia en la primera exposición al fármaco y los síntomas iniciales comienzan 1 a 6 semanas después de la exposición [ver *tabla 1*]. En la mayoría de los pacientes ocurren fiebre y malestar, que pueden asociarse con faringitis y linfadenopatía cervical. En algunos pacientes puede ocurrir linfocitosis atípica con eosinofilia subsecuente durante las fases iniciales de la reacción. La erupción cutánea, que ocurre en alrededor del 85 por ciento de los pacientes, puede variar de una erupción exantematosa [ver *figura 1*] al síndrome más serio de Stevens Johnson o necrolisis epidérmica tóxica. El hígado suele afectarse, ocurriendo hepatitis, y también otros órganos como el riñón (v.gr., nefritis intersticial y vasculitis), el sistema nervioso central (v.gr., encefalitis y meningitis aséptica) y los pulmones (v.gr., neumonitis intersticial, síndrome de insuficiencia respiratoria y vasculitis). Un subgrupo de pacientes puede volverse hipotiroideo por una tiroiditis autoinmune que ocurre en los primeros 2 meses después del inicio de los síntomas.²²

Figura 1
Síndrome de hipersensibilidad

Tabla 1 Características clínicas del síndrome de hipersensibilidad y la reacción semejante a enfermedad del suero

<i>Tipo</i>	<i>Erupción</i>	<i>Fiebre</i>	<i>Afección a órganos internos</i>	<i>Artralgias</i>	<i>Linfadenopatía</i>
Síndrome de hipersensibilidad	Exantema Dermatitis exfoliativa Erupciones pustulares Eritema multiforme Síndrome de Stevens Johnson Necrolisis epidérmica tóxica	Presente	Presente	Ausentes	Presente
Reacción semejante a enfermedad del suero	Urticaria Exantema	Presente	Ausente	Presentes	Presente

Después de la sospecha de síndrome de hipersensibilidad por el complejo sintomático de fiebre, erupción y linfadenopatía, algunas pruebas de laboratorio pueden usarse para evaluar la afección a órganos internos, que puede ser asintomática. Debe realizarse una citología hemática completa, examen de orina y medición de las transaminasas hepáticas y de la creatinina sérica. Además, el clínico debe guiarse por síntomas que sugieran afección orgánica específica (v.gr., síntomas respiratorios). La función tiroidea debe evaluarse al iniciar los síntomas y 2 a 3 meses después. La biopsia de piel puede ser útil cuando el paciente tiene una erupción ampollosa o pustular. Por desgracia, no se dispone de pruebas diagnósticas o confirmatorias. Se usa una prueba in vitro empleando un sistema microsomal hepático de ratón para propósitos de investigación y para caracterizar a los pacientes que desarrollan este síndrome de hipersensibilidad.^{18,23} Debido a la severidad de las reacciones no se recomienda intentar de nuevo el medicamento por vía oral.

Aunque el papel de los esteroides es controvertido, la mayoría de los clínicos eligen iniciar prednisona en dosis de 1 a 2 mg/kg/día cuando los síntomas son severos. Pueden usarse antihistamínicos, esteroides tópicos o ambos para aliviar los síntomas. Debido a que el riesgo de desarrollar síndrome de hipersensibilidad en los familiares de primer grado de los pacientes que han tenido este tipo de reacciones es bastante más grande que en la población general, debe aconsejarse a los familiares sobre esta posibilidad.

Erupciones urticarianas

ERUPCIONES SIMPLES

Urticaria y angioedema

La urticaria se caracteriza por ronchas eritematosas y pruriginosas de tamaño variable que pueden ocurrir con cualquier medicamento. Cuando los tejidos dérmicos profundos y subcutáneos también están edematizados la reacción se conoce como angioedema.

La urticaria y el angioedema suelen ser resultado de una reacción de hipersensibilidad inmediata tipo I. Este mecanismo se ejemplifica en las reacciones inmediatas a la penicilina y otros antibióticos. La unión del fármaco o su metabolito a la IgE unida a las superficies de las células cebadas de la piel causa activación, degranulación y liberación de mediadores vasoactivos como histamina, leucotrienos y prostaglandinas.²⁴

Las reacciones urticarianas pueden también deberse a activación no inmunológica de los mediadores inflamatorios. Los medicamentos como el ácido acetilsalicílico, los antiinflamatorios no esteroides (AINE),²⁵ el medio de contraste y los analgésicos narcóticos²⁶ pueden causar liberación directa de la histamina de las células cebadas, independientemente de la IgE. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) son causa frecuente de angioedema.²⁷ El mecanismo de esta reacción no es claro pero puede relacionarse con acúmulo de bradicinina o activación del sistema del complemento.

Aunque los medicamentos tienden a causar urticaria, angioedema o ambos, otros agentes causales son alimentos, factores físicos (v.gr., dermatografismo y urticaria colinérgica) y factores idiopáticos. Ciertos alimentos contienen proteínas que pueden reaccionar en forma cruzada con proteínas del látex, como los plátanos, el kiwi, los aguacates y las nueces, y pueden provocar prurito y edema oral o ampollas después de su ingestión. Las personas con mayor riesgo de desarrollar alergia al látex son los niños con espina bífida y los trabajadores del área de la salud.^{28,29} La alergia al látex puede manifestarse como urticaria por contacto en sitios de exposición al látex, como edema de los labios en un paciente que ha inflado un globo o usado un chupón. El contacto con polvo aerosolizado de los guantes de látex a los que puede adherirse proteína de látex puede provocar síntomas en las mucosas, como prurito, inflamación ocular,

rinorrea, estornudos o sibilancias. También puede ocurrir anafilaxia.³⁰

Los síntomas y signos de las reacciones alérgicas mediadas por IgE típicamente son prurito, urticaria, rubor cutáneo, angioedema, náusea, vómito, diarrea, dolor abdominal, congestión nasal, rinorrea, edema laríngeo y broncoespasmo, hipotensión o ambos. No suele ocurrir fiebre con la urticaria o el angioedema. En general, las lesiones individuales de urticaria duran menos de 24 horas, aunque pueden desarrollarse nuevas lesiones en forma continua. Con el tratamiento con inhibidores de la ECA el inicio de las reacciones adversas suele ser en horas, pero puede ocurrir hasta una semana a varios meses después de iniciado el tratamiento.³¹ Con el tratamiento el angioedema resultante suele resolverse en 48 horas.

Las pruebas cutáneas pueden ser útiles en casos de urticaria mediada por IgE. Por ejemplo, las pruebas cutáneas de penicilina a determinantes mayores y menores identifica alrededor del 99 por ciento de los pacientes que han tenido una reacción mediada por IgE a la penicilina.⁸ La prueba cutánea con látex es un indicador sensible de sensibilización por IgE.³² Para los agentes con peso molecular alto, como insulina,³³ protamina,³⁴ y vacunas que contienen huevo, las reacciones cutáneas inmediatas positivas indican a los pacientes con riesgo de reacciones mediadas por IgE.

Se recomienda suspender el agente causal. Cuando ocurre angioedema o anafilaxia puede requerirse tratamiento inmediato con epinefrina y esteroides sistémicos. Casi siempre se logra alivio sintomático con antihistamínicos (bloqueadores de los receptores H₁).

ERUPCIONES COMPLEJAS

Reacciones semejantes a enfermedad del suero

Las reacciones semejantes a enfermedad del suero se definen por fiebre, erupción cutánea (casi siempre urticaria) y artralgias, que ocurren 1 a 3 semanas después del inicio del medicamento. Pueden existir otros síntomas, como linfadenopatía y eosinofilia. A diferencia de la enfermedad del suero real, las reacciones semejantes a enfermedad del suero no tienen complejos inmunes, hipocomplementemia, vasculitis, ni lesiones renales [ver tabla 1].

Los estudios epidemiológicos en niños sugieren que el riesgo de reacción semejante a enfermedad del suero es mayor con cefaclor que con otros antibióticos, incluyendo otras cefalosporinas.^{35,36} La incidencia global de reacciones semejantes a enfermedad del suero por cefaclor parece ser de 0.024 a 0.2 por esquema prescrito del medicamento.

Aunque se desconoce la patogenia, se ha postulado que en los huéspedes genéticamente susceptibles el metabolismo del cefaclor produce un metabolito reactivo que puede unirse a proteínas tisulares y despertar una respuesta inflamatoria que se manifiesta como una reacción semejante a enfermedad del suero.³⁷

Otros fármacos que han sido implicados en este tipo de reacción son el cefprozil³⁸ y la minociclina.^{17,39} La incidencia de reacciones semejantes a enfermedad del suero causadas por estos medicamentos se desconoce.

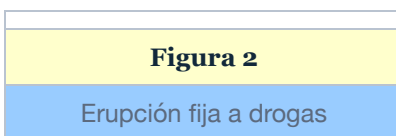
Se recomienda la suspensión del fármaco responsable y el tratamiento sintomático con antihistamínicos y esteroides tópicos para los pacientes con reacciones parecidas a enfermedad del suero. Algunos pacientes con síntomas más severos pueden requerir un esquema breve con esteroides orales. En el futuro deberá evitarse el medicamento causal. Para el cefaclor y el cefprozil el riesgo de reacción cruzada con los antibióticos beta-lactámicos es pequeño y casi siempre se toleran bien otras cefalosporinas.⁴⁰ Sin embargo, algunos clínicos recomiendan que los pacientes que han tenido reacciones semejantes a enfermedad del suero por cefaclor eviten todos los medicamentos beta-lactámicos.⁴¹

Erupciones ampollosas

ERUPCIONES SIMPLES

Erupciones fijas a drogas

Las erupciones fijas a drogas suelen aparecer como máculas solitarias, pruriginosas, eritematosas, rojo brillante u oscuro, que evolucionan hacia una placa edematosa [ver figura 2]. En algunos pacientes pueden existir múltiples lesiones. Puede ocurrir formación de ampollas y erosión en las superficies mucosas.



Las erupciones fijas a drogas recurren en la misma zona de piel después de la readministración del medicamento causal. Muchos medicamentos han sido implicados en la producción de erupciones fijas a drogas, incluyendo fenolftaleína, ibuprofen, sulfonamidas, tetraciclinas y barbitúricos. La patogenia de las erupciones fijas a drogas no se ha dilucidado del todo.

Las erupciones fijas a drogas son más comunes en los genitales y el área perianal, aunque pueden ocurrir en cualquier zona de la piel. El inicio de la lesión puede ser súbito, desarrollándose 30 minutos a 8 a 16 horas después de la ingestión del medicamento. En los pacientes que continúan tomando el fármaco agresor el número de sitios de erupción puede aumentar en forma gradual.⁴²

Después de la fase aguda inicial, que dura días a semanas, se desarrolla hiperpigmentación residual. Algunos pacientes pueden quejarse de ardor o picazón en los sitios afectados. Las manifestaciones sistémicas, que ocurren en el 25 por ciento de los casos, pueden incluir fiebre, malestar y síntomas

abdominales.⁴³

Existen pruebas diagnósticas no concluyentes, pero puede ser útil una prueba de provocación con el fármaco sospechoso para confirmar el diagnóstico. La prueba del parche en el sitio de lesión previa causa una respuesta positiva en alrededor del 30 por ciento de los pacientes.⁴⁴

El tratamiento incluye suspensión del agente causal y tratamiento sintomático (v.gr., esteroides tópicos).

Seudoporfiria

La pseudoporfiria es un trastorno cutáneo fototóxico que puede recordar a la porfiria cutánea tarda (PCT) o a la porfiria eritropoyética (PEP). Las tetraciclinas, el furosemide y el naproxen han sido implicados en la pseudoporfiria PCT y PEP.¹⁴

La erupción puede comenzar un día después del inicio del tratamiento o ocurrir hasta un año después. La pseudoporfiria PCT se caracteriza por fragilidad de la piel, formación de ampollas y cicatrices en las áreas expuestas a la luz del sol, y se asocia con un metabolismo de la porfirina normal. El segundo patrón clínico semeja a la PEP y se manifiesta como ardor cutáneo, eritema, vesículas, cicatrices angulares y engrosamiento céreo de la piel.

Debido al riesgo de cicatrización facial permanente, el fármaco implicado debe suspenderse cuando ocurre fragilidad, ampollas y cicatrización de la piel.⁴⁵ Además, debe recomendarse al paciente el uso de pantallas solares de amplio espectro y ropa protectora.

ERUPCIONES COMPLEJAS

Enfermedad lineal por IgA inducida por fármacos

La enfermedad lineal por IgA es una dermatosis bulosa autoinmune que se identifica por el depósito lineal de IgA en la zona de la membrana basal.⁴⁶ Este padecimiento puede ser inducido por medicamentos como vancomicina, litio, diclofenaco y amiodarona. Es posible que la enfermedad inducida por fármacos represente una respuesta inmunológica al fármaco agresor.

La enfermedad lineal por IgA inducida por fármacos es heterogénea en su presentación clínica. Se han mostrado casos que morfológicamente recuerdan al eritema multiforme, el penfigoide buloso y la dermatitis herpetiforme. Las lesiones mucosas o conjuntivales son menos comunes en la enfermedad inducida por drogas que en la enfermedad idiopática. Ocurre remisión espontánea una vez que se suspende el agente agresor, y los depósitos inmunes desaparecen de la piel al resolverse las lesiones.⁴⁷

Se requiere de la biopsia para el diagnóstico. Histológicamente los dos padecimientos son similares. Un estudio sugiere que, como en el caso de la variedad idiopática, el antígeno blanco no es único en la

enfermedad inducida por fármacos. Aunque el 13 a 30 por ciento de los pacientes con enfermedad lineal por IgA esporádica tienen anticuerpos circulantes contra la membrana basal, estos no se han reportado en los casos inducidos por fármacos.⁴⁸

Pénfigo inducido por fármacos

El pénfigo puede ser inducido o desencadenado por fármacos (i.e., la enfermedad latente es desenmascarada por la exposición al fármaco).

Los fármacos que causan pénfigo son la penicilina, la rifampicina, la fenilbutazona, el propranolol, la progesterona, el piroxicam, el interferón beta, la interleucina-2 y la levodopa.⁴⁹ Es posible que un grupo amido activo encontrado en fármacos tiol como la penicilina y las cefalosporinas y en fármacos no tiol como el enalapril contribuya a la patogenia del pénfigo.^{50,51}

El pénfigo foliáceo [ver figura 3]^{50,52} causado por penicilamina y otros fármacos tiol tiende a resolverse en forma espontánea en el 35 a 50 por ciento de los casos. El intervalo promedio de inicio es de 1 año y se detectan anticuerpos antinucleares en el 25 por ciento de los pacientes afectados.

Figura 3
Pénfigo foliáceo

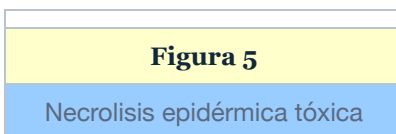
La mayoría de los pacientes con pénfigo inducido por fármacos no tiol presentan datos clínicos, histológicos, inmunológicos y de evolución semejantes a los del pénfigo vulgar idiopático [ver figura 4]. El pénfigo inducido por fármacos se asocia con afección de mucosas. Ocurre recuperación espontánea después de la suspensión del medicamento en el 15 por ciento de los pacientes afectados.

Figura 4
Pénfigo vulgar

El tratamiento del pénfigo inducido por fármacos comienza con la suspensión del medicamento agresor. Suelen requerirse esteroides sistémicos hasta que desaparezcan todos los síntomas de enfermedad activa. Se requiere vigilancia periódica después de la remisión para detectar las recaídas tempranas. El suero del paciente debe ser vigilado con regularidad en busca de autoanticuerpos.⁵³

Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica

Estas erupciones, que pueden representar variantes del mismo proceso patogénico, constituyen un espectro desde el eritema multiforme (EM) hasta las reacciones más serias, como el SSJ y la NET [*ver figura 5*].



Un gran porcentaje de los casos de EM y SEJ no se relacionan con fármacos y pueden ser secundarios a varios factores predisponentes, incluyendo infecciones, neoplasias y enfermedades autoinmunes. Los medicamentos que con más frecuencia se citan como causantes de EM, SEJ y NET son los anticonvulsivantes, los antibióticos (v.gr., sulfonamidas), el alopurinol y los AINE (v.gr., piroxicam).⁵⁴

Un gran porcentaje de casos de EM y SEJ no se relacionan con fármacos y pueden deberse a otros factores predisponentes, como infecciones, neoplasias y enfermedades autoinmunes. Los fármacos que con más frecuencia producen EM, SEJ y NET son los anticonvulsivantes, los antibióticos (v.gr., sulfonamidas), el alopurinol y los AINE (v.gr., piroxicam).⁵⁴

La patogenia de las RAM cutáneas severas se desconoce, aunque se ha postulado una base metabólica. Las sulfonamidas y los anticonvulsivantes, los dos grupos de fármacos que con más frecuencia se asocian con SEJ y NET, se metabolizan a metabolitos tóxicos que después son detoxificados por la mayoría de las personas. Sin embargo, en los pacientes con un defecto genético, el metabolito puede unirse en forma covalente a proteínas. En algunos de estos pacientes el complejo metabolito-proteína puede despertar una respuesta inmune que cause una RAM cutánea.⁵⁵

Desde el punto de vista clínico, los patrones de reacción de EM, SEJ y NET se caracterizan por la triada de erosiones en las mucosas, lesiones en blanco de tiro y necrosis epidérmica con desprendimiento de la piel.⁵⁶ Mientras más severa es la reacción mayor probabilidad existe de que sea causada por fármacos. Se han reportado casos de RAM cutánea severa asociada con lamotrigine hasta en uno de cada 1,000 adultos, y esta cifra es mayor aún en niños. El riesgo aumenta en presencia de ácido valproico.

Para descartar la afección concomitante a órganos internos deben realizarse citologías hemáticas completas, mediciones de enzimas hepáticas y radiografías de tórax.

El tratamiento del EM, SEJ y NET incluye suspender el fármaco sospechoso y medidas de apoyo como cuidado de las lesiones, hidratación y apoyo nutricional.^{58,59} El uso de esteroides en el SEJ y la NET es motivo de controversia. Algunos clínicos consideran que los esteroides pueden ser benéficos cuando se administran en forma temprana en la enfermedad y en dosis relativamente altas.⁶⁰ Sin embargo, otros sugieren que los esteroides no acortan el tiempo de recuperación y pueden incrementar el riesgo de complicaciones, incluyendo infecciones secundarias y hemorragia gastrointestinal.^{58,61} Estudios no

controlados han demostrado que la plasmaféresis puede ser eficaz en el tratamiento de la NET.⁶² Los pacientes que han desarrollado una RAM cutánea severa (EM, SEJ o NET) no deben intentar recibir el fármaco de nuevo ni ser desensibilizados con el medicamento.

Erupciones pustulares

ERUPCIONES SIMPLES

Erupciones acneiformes

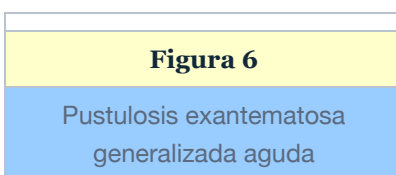
Algunas erupciones que morfológicamente se parecen al acné vulgar pueden deberse a la ingestión de medicamentos. Los yoduros, bromuros, hormona adrenocorticotrópica, esteroides, isoniácida, andrógenos, litio, dactinomcina y fenitoína pueden inducir lesiones acneiformes.⁶³ En el 1 a 2 por ciento de niños adolescentes tratados con testosterona por estatura corta se desarrolló acné fulminante.⁶⁴

El acné inducido por fármacos puede aparecer en áreas típicas, como brazos y piernas, y suele ser monomorfo.⁶⁵ Por lo general no existen comedones ni fiebre. Las erupciones acneiformes no afectan niños prepúberes, lo que indica que el ambiente hormonal es un prerequisite. La tretinoína tópica puede ser útil cuando no pueda suspenderse el medicamento.

ERUPCIONES COMPLEJAS

Pustulosis exantematosa generalizada aguda

La pustulosis exantematosa generalizada aguda se caracteriza por inicio agudo, con fiebre y una erupción cutánea con pústulas estériles no foliculares sobre una base de eritema y edema⁶⁶ [ver figura 6], la leucocitosis es otro hallazgo común. Ocurre descamación generalizada dos semanas después. El diagnóstico diferencial incluye psoriasis pustulosa, síndrome de hipersensibilidad con pústulas y erupciones pustulares de la infancia.



La pustulosis exantematosa generalizada aguda se asocia principalmente con antibióticos beta-lactámicos y macrólidos.⁶⁷ Sin embargo, se ha implicado a muchos otros fármacos, incluyendo bloqueadores de los canales del calcio y analgésicos. En la mayoría de los pacientes se requiere suspender el tratamiento.

Otras erupciones

NECROSIS DE LA PIEL INDUCIDA POR ANTICOAGULANTES

Los medicamentos anticoagulantes pueden inducir estados hipercoagulables con infarto vascular subsecuente y necrosis cutánea [ver figura 7]. Tanto la coumarina como la heparina pueden causar necrosis cutánea. Los datos clínicos que ayudan a distinguir estas reacciones son la localización, el tiempo, la cuenta de plaquetas y el diagnóstico principal [ver tabla 2].

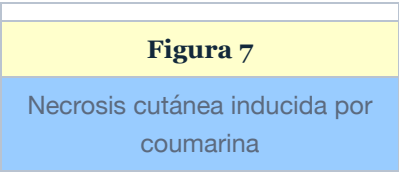


Tabla 2 Datos clínicos para identificar la necrosis cutánea inducida por anticoagulantes			
	Intervalo de inicio	Localizaión	Otros
Necrosis cutánea inducida por coumarina	3-5 días	Sitios ricos en tejido adiposo	
Trombocitopenia y trombosis inducida por heparina	4-14 días	Extremidades	Trombocitopenia concomitante
Síndrome del ортеjo morado	3-8 semanas	Localización acral	Suele ocurrir después de una angiografía

La patogenia de la necrosis cutánea inducida por coumarina consiste en el desarrollo paradójico de trombos oclusivos en las vénulas cutáneas y subcutáneas causados por un estado de hipercoagulabilidad temporal. Esto es resultado de la supresión de la proteína C, un anticoagulante natural, en mayor grado que de los factores procoagulantes naturales. La necrosis cutánea inducida por coumarina se asocia con deficiencia de proteína C y S, pero no se justifica la investigación de este dato antes del tratamiento.

Se calcula que una de cada 10,000 personas que reciben coumarina tienen riesgo de este evento adverso.⁶⁸ La prevalencia es de cuatro veces más en mujeres que en varones. En ambos sexos la incidencia máxima ocurre en las sexta y séptima décadas de la vida. Los pacientes afectados tienden a ser obesos.

La necrosis de la piel inducida por coumarina comienza 3 a 5 días después del inicio del tratamiento. Se desarrollan placas rojas y dolorosas en los sitios ricos en tejido adiposo, como mamas, glúteos y caderas. Estas placas pueden formar ampollas, ulcerarse o convertirse en áreas necróticas. En el 25 por ciento de los pacientes existe una infección asociada, como neumonía, infección viral o erisipela. El síndrome del ortejo morado ocurre 3 a 8 semanas después de iniciado el tratamiento con coumarina.

El tratamiento consiste en suspender el anticoagulante, administrar vitamina K e infundir heparina en dosis terapéuticas. Se ha usado el plasma fresco congelado y los concentrados de proteína C purificados.⁶⁹ Se recomiendan medidas de apoyo para la piel. Se requiere cirugía plástica en el 60 por ciento de los pacientes afectados.

Una complicación del tratamiento con heparina es la trombocitopenia y trombosis secundarias.⁷⁰ La trombocitopenia tipo 1 inducida por heparina consiste en una reducción leve y temporal en la cuenta de plaquetas durante los primeros 4 días de tratamiento y se relaciona con el efecto proagregante de plaquetas de la heparina. La trombocitopenia por heparina tipo 2 es una trombocitopenia severa que ocurre 4 a 14 días después del inicio de la heparina y antes cuando ha existido una exposición previa. La principal complicación de la trombocitopenia inducida por heparina de tipo 2 es la trombosis, arterial o venosa. Los eventos incluyen trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, infarto al miocardio, trombosis cerebral e infarto en las extremidades que requiere amputación en el 20 por ciento de los pacientes. El tratamiento requiere de la suspensión de la heparina y de formas alternativas de anticoagulación, como danaparoides o ancrod.

ERUPCIONES LIQUENOIDES INDUCIDAS POR FARMACOS

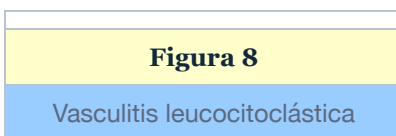
El liquen plano inducido por fármacos produce lesiones que son clínicamente e histológicamente indistinguibles del liquen plano idiopático. Muchos medicamentos, incluyendo beta bloqueadores, penicilamina, AINE, oro e inhibidores de la ECA, en especial captopril, pueden producir este tipo de reacción.

El periodo latente entre el inicio de la administración del medicamento y la aparición de la erupción es variable. El tiempo promedio latente es entre 2 meses y 3 años para la penicilamina, alrededor de 1 año para los agentes bloqueadores beta adrenérgicos y de 3 a 6 meses para los inhibidores de la ECA. El periodo de latencia puede ser menor si el paciente ha estado expuesto antes al fármaco.^{71,72} En general, suele ocurrir resolución de las lesiones en 2 a 4 meses.

Se ha intentado en algunos pacientes volver a probar el medicamento, con reactivación de los síntomas en 4 a 15 días.⁷² La prueba del parche no ha sido útil en la mayoría de los casos de liquen plano inducido por medicamentos. Sin embargo, los resultados de las pruebas del parche realizadas con inductores de contacto de erupciones tipo liquen plano (v.gr., reveladores de películas de color y materiales de restauración dental) suelen ser positivas.⁷¹

VASCULITIS INDUCIDA POR MEDICAMENTOS

La vasculitis inducida por medicamentos representa alrededor del 10 por ciento de las vasculitis cutáneas agudas y suele afectar los vasos pequeños [ver figura 8].⁷³ Debe pensarse en vasculitis inducida por fármacos en cualquier paciente con vasculitis de pequeños vasos confinada a la piel.⁷⁴ Los medicamentos que se asocian con vasculitis incluyen alopurinol, penicilina y aminopenicilinas, sulfonamidas, tiacidas, hidantoínas, propiltiouracilo, retinoides, quinolonas e interferones.⁷⁵ El intervalo promedio de inicio de la vasculitis inducida por fármacos es de 7 a 21 días.⁷⁶



La característica clínica de la vasculitis cutánea es la púrpura palpable, que se encuentra clásicamente en las extremidades inferiores, aunque puede afectarse cualquier sitio de la piel. La urticaria puede ser una manifestación de vasculitis de pequeños vasos. A diferencia de la urticaria alérgica no vasculítica, la urticaria vasculítica dura más de 1 día, puede evolucionar a lesiones purpúricas y asociarse con hipocomplementemia.⁷⁷ Otras características son las bulas hemorrágicas, la urticaria, las úlceras, los nódulos, la enfermedad de Raynaud y la necrosis digital.¹⁶ El mismo proceso vasculítico puede afectar órganos internos, como el hígado, riñón, intestino y SNC, y es potencialmente grave.

Desde el punto de vista histológico los vasos pequeños de la dermis muestran necrosis fibrinoide, infiltración de polimorfonucleares en la pared de los vasos sanguíneos, extravasación de eritrocitos y polvo nuclear. La inmunofluorescencia directa puede mostrar depósitos de IgM y C3 en las paredes de los vasos sanguíneos. Por lo tanto, estas reacciones son mediadas por complejos inmunes. Los complejos inmunes pueden estar compuestos de anticuerpos dirigidos contra haptenos relacionados al medicamento, pero esto no se ha demostrado.

La vasculitis inducida por fármacos puede ser difícil de diagnosticar y el diagnóstico casi siempre es de exclusión.⁷⁸ Deben eliminarse otras causas alternativas de vasculitis cutánea, como infección o enfermedad autoinmune.

El tratamiento consiste en suspensión del medicamento. Los esteroides sistémicos pueden ser benéficos.

Conclusión

Las reacciones por fármacos son un problema de tratamiento que suele requerir de experiencia y de un enfoque multidisciplinario. Debemos ser capaces de reconocer las enfermedades inducidas por nuevos fármacos, como la pustulosis exantematosa generalizada, y definir mejor algunos síndromes, como las

reacciones adversas por medicamentos cutáneas severas, el síndrome de hipersensibilidad por medicamentos, la reacción semejante a enfermedad del suero y el lupus inducido por medicamentos. En la actualidad se cree que estas últimas cuatro entidades son causadas por la formación de metabolitos oxidativos reactivos y quizá la formación de anticuerpos contra complejos fármaco-proteína y proteínas de la piel, enzimas citocromo P-450 o ambos. El papel de la reacción cruzada con antígenos virales aún no es claro. La predisposición a erupciones inducidas por fármacos puede ser genética y la orientación familiar es parte del plan de tratamiento. Se están empleando pruebas in vitro en ciertas instituciones para manejar a los pacientes y sus familiares. El tratamiento de las reacciones severas, tanto sistémicas como cutáneas, es aún motivo de investigación y debate. Las opciones van desde suspensión obligada del agente agresor hasta uso de fármacos inmunosupresores o plasmaféresis.

Bibliografía

1. Karch F, Lasagna L: Adverse drug reactions: a critical review. JAMA 234:1236, 1975 [PMID 1242749]
2. Miller R: Drug surveillance utilizing epidemiological methods: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. Am J Hosp Pharm 30:584, 1973
3. Lakshmanan M, Hershey C, Breslau D: Hospital admissions caused by iatrogenic disease. Arch intern Med 146:1391, 1986
4. Bigby M, Jick S, Jick H, et al: Drug-induced cutaneous reactions: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. JAMA 256:3358, 1986 [PMID 2946876]
5. Classen D, Pestotnik S, Evans R, et al: Adverse drug events in hospitalized patients: excess length of stay, extra costs and attributable mortality. JAMA 277:301, 1997 [PMID 9002492]
6. Lazarou J, Pomeranz B, Corey P: Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 279:1200, 1998 [PMID 9555760]
7. Shear N: Diagnosing cutaneous adverse reactions to drugs. Arch Dermatol 126:94, 1990
8. Sogn D, Evans R, Shepherd G: Results of the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Clinical Trial to test the redictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. Arch Intern Med 152:1025, 1992
9. Alanko K, Stubb S, Reitamo S: Topical provocation of fixed drug eruption. Br J Dermatol 116:561, 1987

10. Vega J, Blanca M, Carmona M, et al: Delayed allergic reactions to beta-lactams. *Allergy* 46:154, 1991 [PMID 1903905]
11. Romano A, Quarantino D, Papa G, et al: Aminopenicillin allergy. *Arch Dis Child* 76:513, 1997
12. Coopman S, Johnson R, Platt R, et al: Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med* 328:1670, 1993 [PMID 8487826]
13. Kerns D, Shira J, Go S: Ampicillin rash in children. *Am J Dis Child* 125:187, 1973 [PMID 4346679]
14. Prussick R, Knowles S, Shear N: Cutaneous drug reactions. *Curr Probl Dermatol* 6:81, 1994
15. Vittorio C, Muglia J: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med* 155:228, 1995
16. Roujeau JC, Stern R: Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 331:1272, 1994
17. Knowles S, Shapiro L, Shear N: Serious adverse reactions induced by minocycline: a report of 13 patients and review of the literature. *Arch Dermatol* 132:934, 1996 [PMID 8712844]
18. Shear N, Spielberg S: Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: in vitro assessment of risk. *J Clin Invest* 82:1826, 1988 [PMID 3198757]
19. Chaffin J, Davis S: Suspected lamotrigine-induced toxic epidermal necrolysis. *Ann Pharmacother* 31:720, 1997 [PMID 9184711]
20. Wadelius M, Karlsson T, Wadelius C, et al: Lamotrigine and toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 348:1041, 1996 [PMID 8855897]
21. Shear N, Spielberg S, Grant D, et al: Differences in metabolism of sulfonamides predisposing to idiosyncratic toxicity. *Ann Intern Med* 105:179, 1986 [PMID 3729200]
22. Gupta A, Eggo M, Uetrecht J, et al: Drug-induced hypothyroidism: the thyroid as a target organ in hypersensitivity reactions to anticonvulsants and sulfonamides. *Clin Pharmacol Ther* 51:56, 1992 [PMID 1732077]
23. Rieder M: In vivo and in vitro testing for adverse drug reactions. *Pediatr Clin North Am* 44:93, 1997
24. Anderson J: Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA* 268:2845, 1992
25. Manning M, Stevenson D, Mathison D: Reactions to aspirin and other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 12:611, 1992

26. Fisher M, Harle D, Baldo B: Anaphylactoid reactions to narcotic analgesics. *Clin Rev Allergy* 9:309, 1991 [PMID 1723653]
27. Pracy J, McGlashan J, Walsh R, et al: Angioedema secondary to angiotensin-converting enzyme inhibitors. *J Laryngol Otol* 108:696, 1994 [PMID 7930926]
28. Porri F, Pradal M, Lemiére C, et al: Association between latex sensitization and repeated latex exposure in children. *Anesthesiology* 86:599, 1997 [PMID 9066325]
29. Taylor J, Praditsuwan P: Latex allergy: review of 44 cases including outcome and frequent association with allergic hand eczema. *Arch Dermatol* 132:265, 1996 [PMID 8607629]
30. Sullivan T, Magera B: Recurrent allergic reactions to latex in a hospitalized pediatric patient. *J Allergy Clin Immunol* 96:423, 1995 [PMID 7560646]
31. Dyer P: Late-onset angioedema after interruption of angiotensin converting enzyme inhibitor therapy. *J Allergy Clin Immunol* 93:947, 1994
32. Sussman G, Beezhold D: Allergy to latex rubber. *Ann Intern Med* 122:43, 1995 [PMID 7985895]
33. deShazo R, Mather P, Grant W, et al: Evaluation of patients with local reactions to insulin with skin tests and in vitro techniques. *Diabetes Care* 10:330, 1987 [PMID 2954799]
34. Dykewicz M, Kim H, Orfan N, et al: Immunologic analysis of anaphylaxis to protamine component in neutral protamine Hagedorn human insulin. *J Allergy Clin Immunol* 93:117, 1994
35. Heckbert S, Stryker W, Coltin K, et al: Serum sickness in children after antibiotic exposure: estimates of occurrence and morbidity in a health maintenance organization population. *Am J Epidemiol* 132:336, 1990 [PMID 2115293]
36. Stricker B, Vandenbroek J, Keuning J, et al: Cholestatic hepatitis due to antibacterial combination of amoxicillin and clavulanic acid (Augmentin). *Dig Dis Sci* 34:1576, 1989
37. Kearns G, Wheeler J, Childress S, et al: Serum sickness-like reactions to cefaclor: role of hepatic metabolism and individual susceptibility. *J Pediatr* 125:805, 1994 [PMID 7965438]
38. Lowery N, Kearns G, Young R, et al: Serum sickness-like reactions associated with cefprozil therapy. *J Pediatr* 125:325, 1994 [PMID 8040786]
39. Shapiro L, Knowles S, Shear N: Comparative safety and risk management of tetracycline, doxycycline and minocycline. *Arch Dermatol* 133:1224, 1997 [PMID 9382560]

40. Vial T, Pont J, Pham E, et al: Cefaclor-associated serum sickness-like disease: eight cases and review of the literature. *Ann Pharmacother* 26:910, 1992 [PMID 1504397]
41. Grammer L: Cefaclor serum sickness. *JAMA* 275:1152, 1996
42. Commens C: Fixed drug eruption. *Aust J Dermatol* 24:1, 1983
43. Sehgal V, Gangwani O: Fixed drug eruption: current concepts. *Int J Dermatol* 26:67, 1987
44. Bork K: *Cutaneous Side Effects of Drugs*. WB Saunders Co, Philadelphia, 1988, p 104
45. Lang B, Finlayson L: Naproxen-induced pseudoporphyria in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr* 124:639, 1994 [PMID 151484]
46. Kuechle M, Stegemeir E, Maynard B, et al: Drug-induced linear IgA bullous dermatosis: report of six cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 30:187, 1994 [PMID 7904616]
47. Baden L, Apovian C, Imber M, et al: Vancomycin-induced linear IgA bullous dermatosis. *Arch Dermatol* 124:1186, 1988 [PMID 3041915]
48. Primka E, Liranzo E, Bergfeld W, et al: Amiodarone-induced linear IgA disease. *J Am Acad Dermatol* 31:809, 1994 [PMID 7929933]
49. Mutasim D, Pelc N, Anhalt G: Drug-induced pemphigus. *Dermatol Clin* 11:463, 1993 [PMID 8365032]
50. Bialy-Golan A, Brenner S: Penicillamine-induced bullous dermatoses. *J Am Acad Dermatol* 35:732, 1996
51. Worf R, Brenner S: An active amide group in the molecule of drugs that induce pemphigus: a casual or causal relationship? *Dermatology* 189:1, 1994
52. Anhalt G: Drug-induced pemphigus. *Semin Dermatol* 8:166, 1989
53. Ruocco V, Sacerdoti G: Pemphigus and bullous pemphigoid due to drugs. *Int J Dermatol* 30:307, 1991
54. Roujeau J, Kelly J, Naldi L, et al: Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 333:1600, 1995 [PMID 7477195]
55. Wolkenstein P, Charue D, Bagot M, et al: Metabolic predisposition to cutaneous adverse drug reactions. *Arch Dermatol* 131:544, 1995 [PMID 7741540]

56. Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern R, et al: Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 129:92, 1993
57. Mitchell P: Paediatric lamotrigine use hit by rash reports. *Lancet* 349:1080, 1997
58. Barone C, Bianchi M, Lee B, et al: Treatment of toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome in children. *J Oral Maxillofac Surg* 51:264, 1993 [PMID 8445468]
59. Fine J: Management of acquired bullous skin diseases. *N Engl J Med* 333:1475, 1995
60. Patterson R, Miller M, Kaplan M, et al: Effectiveness of early therapy with corticosteroids in Stevens-Johnson syndrome: experience with 41 cases and a hypothesis regarding pathogenesis. *Ann Allergy* 73:27, 1994 [PMID 8030799]
61. Prendville J, Hebert A, Greenwald M, et al: Management of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *J Pediatr* 115:881, 1989
62. Chaidemenos G, Chrysomallis FK, Mourellou O: Plasmapheresis in toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 36:218, 1997 [PMID 9159011]
63. Remmer H, Falk W: Successful treatment of lithium-induced acne. *J Clin Psychiatry* 47:48, 1986
64. Traupe H, von Muhlendahl K, Bramswig J, et al: Acne of the fulminans type following testosterone therapy in three excessively tall boys. *Arch Dermatol* 124:414, 1988 [PMID 2964226]
65. Heng C: Cutaneous manifestation of lithium toxicity. *Br J Dermatol* 106:107, 1982
66. Beylot C, Doutre M, Beylot-Barry M: Acute generalized exanthematous pustulosis. *Semin Cutaneous Med Surg* 15:244, 1996
67. Roujeau J, Bioulac-Sage P, Bourseau C, et al: Acute generalized exanthematous pustulosis: analysis of 63 cases. *Arch Dermatol* 127:1333, 1991 [PMID 1832534]
68. Bauer K: Coumarin-induced skin necrosis. *Arch Dermatol* 129:766, 1993
69. Schramm W, Spannagel M, Bauer K, et al: Treatment of coumarin-induced skin necrosis with a monoclonal antibody purified protein C concentrate. *Arch Dermatol* 19:753, 1993
70. Chong B: Heparin-induced thrombocytopenia. *Br J Haematol* 89:431, 1995

71. Halevy S, Shai A: Lichenoid drug eruptions. *J Am Acad Dermatol* 29:249, 1993 [PMID 8335745]
72. Thompson D, Skaehill P: Drug-induced lichen planus. *Pharmacotherapy* 14:561, 1994 [PMID 7997389]
73. Sanchez N, Van Hale H, Su W: Clinical and histopathologic spectrum of necrotizing vasculitis: reports of findings in 101 cases. *Arch Dermatol* 121:220, 1985 [PMID 2858179]
74. Jennette J, Falk K: Small-vessel vasculitis. *N Engl J Med* 337:1512, 1997 [PMID 9366584]
75. Zurcher K, Krebs A: *Cutaneous Drug Reactions*, 2nd ed. Karger, Basel, 1992, p 349
76. Dubost J, Souteyrand P, Sauvezie B: Drug-induced vasculitides. *Baillieres Clin Rheumatol* 5:119, 1991
77. Mehregan D, Hall M, Gibson E: Urticarial vasculitis: a histopathologic and clinical review of 72 cases. *J Am Acad Dermatol* 26:441, 1992 [PMID 1564151]
78. Wolkenstein P, Revuz J: Drug-induced severe skin reactions: incidence, management and prevention. *Drug Safety* 13:56, 1995 [PMID 8527020]

Figuras



Figura 1 Síndrome de hipersensibilidad Esta mujer de 35 años desarrolló un síndrome de hipersensibilidad, caracterizado por fiebre, erupción cutánea y hepatitis, 14 días después de iniciar un tratamiento con trimetoprim-sulfametoxazol. La erupción es extensa, eritematosa, edematosa y simétrica.



Figura 2 Erupción fija a drogas Este hombre de 28 años que toma tetraciclinas por acné vulgar desarrolló una erupción fija a drogas.



Figura 3 Pénfigo foliáceo Este pénfigo foliáceo se desarrolló en un varón de 64 años de edad que tomaba enalapril.

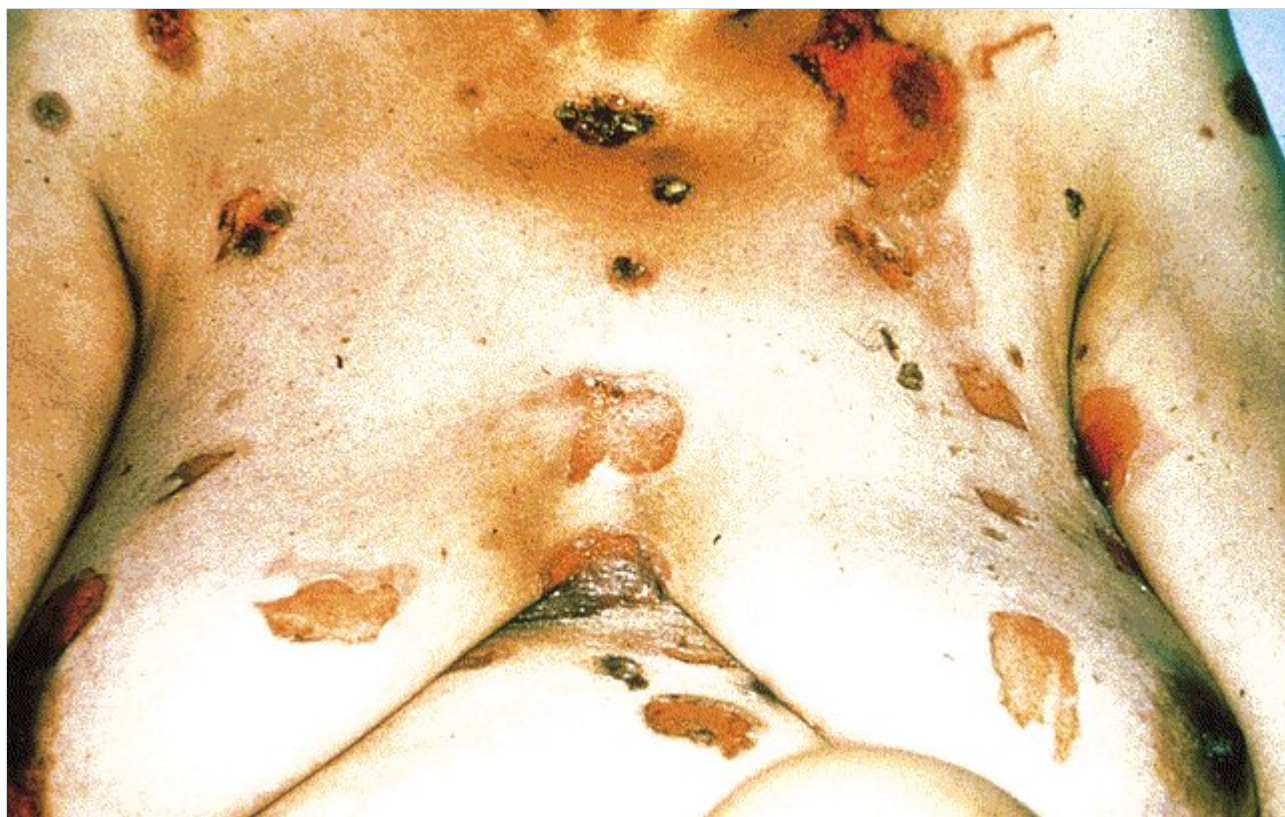


Figura 4 Pénfigo vulgar Pénfigo vulgar en una mujer de 59 años de edad que tomaba penicilamina para el tratamiento de la artritis reumatoide.

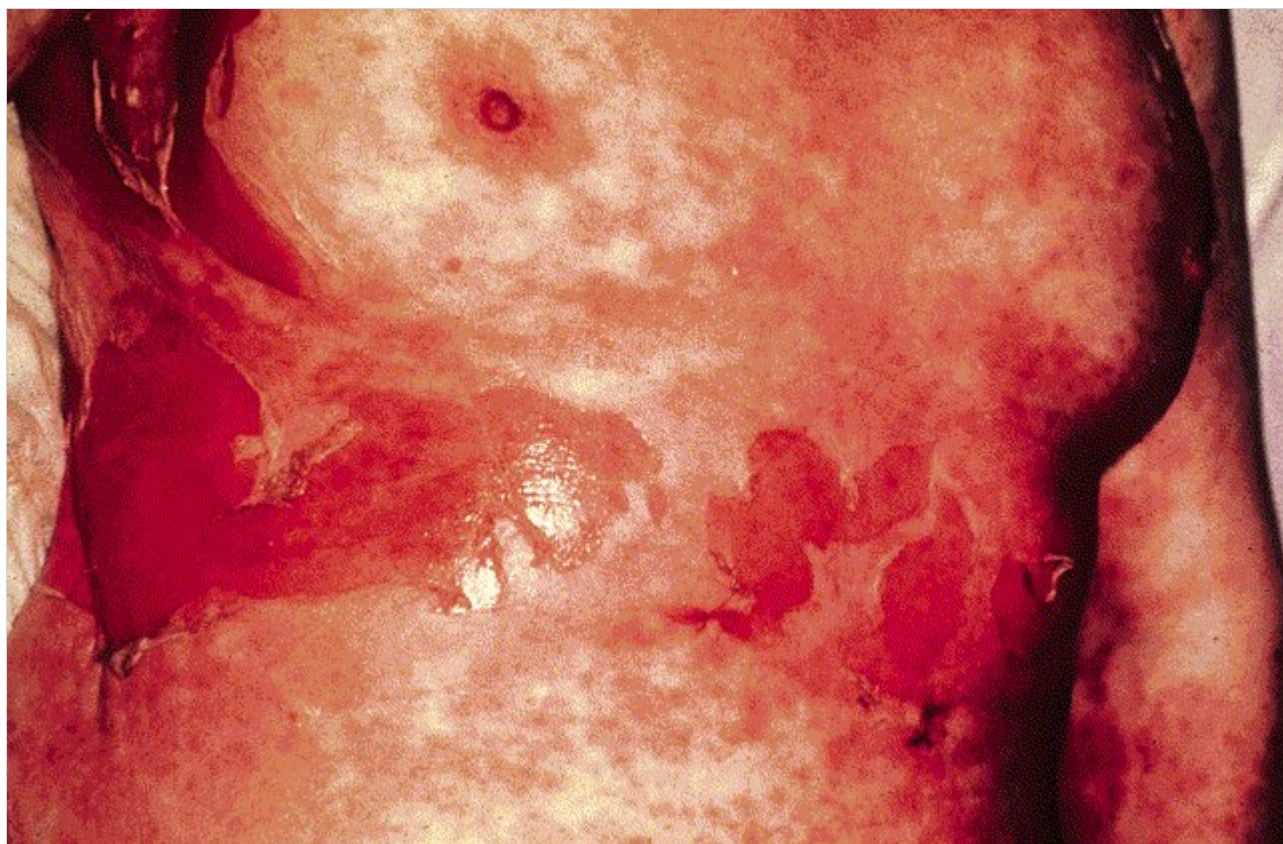


Figura 5 Necrosis epidérmica tóxica Mujer de 50 años que desarrolló necrosis epidérmica tóxica 17 días después de iniciar un tratamiento con fenitoína.



Figura 6 Pustulosis exantematosa generalizada aguda Pustulosis exantematosa generalizada aguda (pústulas no foliculares pequeñas en una base eritematosa) en un hombre de 70 años que tomaba dicloxacilina como tratamiento para una celulitis.



Figura 7 Necrosis cutánea inducida por coumarina Necrosis cutánea inducida por coumarina en una mujer de 57 años de edad que recibía coumarina como tratamiento para la fibrilación auricular.



Figura 8 Vasculitis leucocitoclástica Vasculitis leucocitoclástica que se desarrolló en esta paciente de 47 años de edad que tomaba hidroclorotiacida.