



UNIVERSIDAD PERUANA
CAYETANO HEREDIA

Facultad de
MEDICINA

**“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE
REACCIONES CUTÁNEAS ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN
PACIENTES ADULTOS DEL HCH EN EL PERÍODO 2017-2019”**

**“CLINICAL AND HISTOPATHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF
CUTANEOUS ADVERSE DRUG REACTIONS IN ADULTS AT
CAYETANO HEREDIA HOSPITAL, FROM 2017-2019”**

TESIS PARA OPTAR POR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO

CIRUJANO

AUTORES

LYAN CHANG SEDANO

DANIELA DOMENICA DIAZ FAREZ

ASESOR

Dra. Lucie Puell Ramirez

CO-ASESOR

Dr. Alex Ventura Leon

LIMA - PERÚ

2023

JURADO

Presidente: Dr. César Chian García

Vocal: Dr. Cesar Alfredo Ramos Aguilar

Secretario: Dr. Enrique Oshiro Romero

Fecha de sustentación: 27 de Marzo del 2023

Calificación: Aprobado

ASESORES DE TESIS:

ASESOR

Dra. Lucie Alina Puell Ramirez

Departamento Académico de Clínicas Médicas - Sección Medicina

ORCID: 0009-0005-1458-9658

CO-ASESOR

Dr. Alex Ventura León

Departamento Académico de Ciencias Preclínicas y de Apoyo - Sección Ciencias

Morfologicas

ORCID: 0000-0002-2433-1184

DEDICATORIA

El presente trabajo de investigación está dedicado a nuestros familiares y a
nuestros seres queridos.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos la labor de nuestros asesores, del hospital, y de nuestra facultad en
nuestra formación como médicos.

DECLARACIÓN DE FINANCIAMIENTO

El presente trabajo no requirió financiamiento. Fue autofinanciado, sin apoyo de
otras entidades.

DECLARACIÓN DE CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran la ausencia de conflictos de interés que puedan influir en los resultados o conclusiones del presente trabajo de investigación.

RESULTADO DEL INFORME DE SIMILITUD

“CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS E HISTOPATOLÓGICAS DE REACCIONES CUTÁNEAS ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN PACIENTES ADULTOS DE HCH EN EL PERÍODO 2017-2019”

INFORME DE ORIGINALIDAD



FUENTES PRIMARIAS

1	Martínez Cortés Dapne. "Características epidemiológicas de las farmacodermias en el Hospital Regional "Lic. Adolfo López Mateos" en el período comprendido del año 2015 al 2020", TESIUNAM, 2021 Publicación	3%
2	scielo.iics.una.py Fuente de Internet	1%
3	Ruiz Alcaraz Marcela. "Farmacodermias secundarias al uso de anticonvulsivantes en pacientes pediátricos con epilepsia : experiencia en el INP en el periodo enero 2010 -diciembre 2019", TESIUNAM, 2023 Publicación	1%
4	patologia.es Fuente de Internet	1%
5	www.researchgate.net Fuente de Internet	<1%

TABLA DE CONTENIDO

Resumen

Abstract

Introducción 1

Objetivos 9

Materiales y métodos 10

Resultados 15

Discusión 18

Conclusiones 26

Referencias bibliográficas 27

Tablas y gráficos 33

Anexos 41

RESUMEN

Antecedentes: Las reacciones cutáneas adversas a medicamentos (RCAM) representan un importante problema de salud. Presentan diversas manifestaciones clínicas e histopatológicas. **Objetivos:** Describir las principales características clínicas e histopatológicas de las RCAM en pacientes hospitalizados y de consulta externa del HCH en el período 2017-2019. **Materiales y métodos:** Estudio observacional de tipo descriptivo y retrospectivo. Los datos epidemiológicos (edad y sexo) y clínicos (diagnóstico y cuadro clínico, tiempo de latencia, comorbilidades, existencia de polifarmacia y medicamentos consumidos) fueron recopilados a partir de las historias clínicas de pacientes de consulta externa y hospitalizados con diagnóstico de RCAM del HCH en el período del 2017-2019 y con biopsia de piel o mucosas. Los datos fueron registrados en Google Forms y, posteriormente, se exportaron a Excel para el análisis estadístico. **Resultados:** Se identificaron 58 reacciones cutáneas medicamentosas de las cuales 29 pertenecen a consulta externa (50%) y 29 a hospitalización (50%). El tipo de RCAM diagnosticado con mayor frecuencia en hospitalización fue exantema morbiliforme (37,93%), mientras que en consulta externa fue eritema fijo pigmentado (20,68%). El patrón histopatológico identificado con mayor frecuencia en ambos escenarios fue la dermatitis perivascular superficial (44,83% y 37,93%, respectivamente). **Conclusiones:** Las RCAM constituyen un espectro amplio y variado de manifestaciones clínicas e histopatológicas por lo que la correlación clinicopatológica es clave para su diagnóstico y diferenciación de otras entidades dermatológicas. **Palabras clave:** Reacción cutánea adversa medicamentosa, Reacciones adversas medicamentosas, Dermatopatología, Dermatología.

ABSTRACT

Background: Adverse cutaneous drug reactions (ACDR) represent an important health problem. They include various clinical and histological features. **Objectives:** To describe the main clinical and histological features of adverse cutaneous drug reactions in hospitalized patients and outpatients in Cayetano Heredia Hospital from 2017-2019. **Materials and methods:** Observational, descriptive and retrospective study. Epidemiological (age and sex) and clinical (diagnosis and clinical presentation, time of onset, comorbidities, presence of polypharmacy and drugs used) data was retrieved from the medical records of hospitalized patients and outpatients diagnosed ACDR with skin biopsies at Cayetano Heredia Hospital from 2017 to 2019. The data were registered in Google Forms and the statistical analysis was performed using Excel. **Results:** Out of 58 cases of cutaneous ADRs, 29 occurred in hospitalized patients (50%) and 29 in the outpatient setting (50%). The most frequent type of ACDR in hospitalized patients was morbilliform rash (37,93%) while in the outpatient setting it was fixed drug erythema (20,68%). The most common histological pattern was, in both scenarios, superficial perivascular dermatitis (44,83% and 37,93%, respectively). **Conclusions:** Adverse cutaneous drug reactions constitute a wide and diverse range of clinical and histological features. Clinicopathological correlation is key for diagnosis and differentiation from other dermatological entities. **Key words:** Adverse cutaneous drug reactions, Adverse drug reactions, Dermatopathology, Dermatology

Introducción

Los medicamentos son sustancias químicas potentes que con frecuencia causan efectos diferentes a sus beneficios terapéuticos (1). La OMS define a las reacciones adversas a medicamentos (RAM) como una respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que ocurre ante la administración de dosis que normalmente se utilizan en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de funciones fisiológicas (2). Una reacción cutánea adversa a medicamentos (RCAM) es cualquier cambio no deseable en la estructura o función de la piel, sus anexos o membranas mucosas (3). Estas se observan en 0,1-1% de los pacientes durante ensayos clínicos pre-marketing y, los análisis post-marketing sugieren que su incidencia podría llegar a ser tan alta como del 1-8% para ciertos medicamentos (AINES, antibióticos, antiepilépticos). Su incidencia en los pacientes hospitalizados varía entre 1-3% (4). Se asocian a RCAM los antibióticos, AINES, anticonvulsivantes, antihipertensivos, agentes biológicos y quimioterapéuticos. Antibióticos y anticonvulsivantes son los grupos más frecuentemente implicados (5). La mayoría de las RCAM son benignas, pero estudios sugieren que hasta un tercio de las erupciones medicamentosas requieren manejo hospitalario y se consideran severas, aunque solo 2% de estas erupciones son mortales (6).

El exantema morbiliforme (maculopapular) constituye la forma más común de RCAM, representando hasta 95% de casos en literatura clásica (7). Se caracteriza por máculas y/o pápulas de distribución simétrica en tronco y extremidades proximales, sin afectar mucosas (4). El exantema aparece de 5 a 14 días después del inicio del tratamiento con el medicamento, pero en pacientes previamente

sensibilizados puede aparecer en 1-2 días (8). El mecanismo patogénico es una reacción de hipersensibilidad tipo IV (Clasificación de Coombs y Gell) (4).

La urticaria es la aparición súbita de ronchas y/o angioedema. Esta dermatosis se caracteriza por la presencia de ronchas eritematosas, elevadas y circunscritas que son pruriginosas y duran menos de 24 horas (9).

El exantema intertriginoso y flexural simétrico relacionado a fármacos (SDRIFE), anteriormente Síndrome de Baboon, es un rash que cumple los siguientes criterios diagnósticos: 1) Exposición a una droga sistémica con exclusión de alergias de contacto. 2) Eritema bien definido en área glútea, perianal, inguinal o perigenital. 3) Compromiso de por lo menos un área intertriginosa. 4) Simetría de las áreas afectadas y 5) Ausencia de síntomas sistémicos (10).

Las erupciones fijas medicamentosas se caracterizan por la presencia de manchas o placas eritematosas o violáceas, redondas y/u ovaladas, con demarcación clara, que aparecen en piel y/o mucosas. Estas lesiones desaparecen dejando áreas de pigmentación (11). Es patognomónico de esta toxicodermia que las lesiones recurran en un sitio específico cada vez que el paciente se expone al agente. La aparición de estas lesiones suele estar precedida y/o acompañada por prurito o sensación de quemadura (4).

Eritema multiforme es una enfermedad aguda, autolimitada que se caracteriza por la presencia de lesiones diana con localización de predominio acral, y se puede dividir en formas cutáneas aisladas o mucocutáneas combinadas. La causa más común es la infección por Virus Herpes Simple (VHS). Los medicamentos son la segunda causa más frecuente de EM (9). Las sulfonamidas y los AINES son medicamentos usualmente implicados (11).

Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) / Necrólisis epidérmica tóxica (NET) son reacciones medicamentosas mucocutáneas severas. Entre los fármacos asociados se incluye a la carbamazepina, sulfamidas, lamotrigina, oxcarbazepina, fenitoína, metazolamida, nevirapina, alopurinol y los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) (12). La fase prodrómica está constituida por fiebre, anorexia, malestar general, síntomas del tracto respiratorio superior, dolor urente en ojos, cefalea, mialgias y artralgias. El SSJ y la NET forman parte de un espectro de severidad. La clasificación más aceptada es la de Bastiñ-Garin *et al.*, que se basa en el porcentaje de superficie corporal desnuda (SCD). Los hallazgos clave en la histopatología de SJS/NET son ampollas subepidérmicas, necrosis epidérmica, e infiltrado linfocítico perivascular. Los diagnósticos diferenciales de la patología clásica de SJS/NET incluyen enfermedades como eritema multiforme, síndrome de piel escaldada estafilocócica, dermatosis ampollar IgA lineal, enfermedad injerto contra huésped, y RCAM ampollosa generalizada (13).

La reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) es una farmacodermia grave. Se caracteriza por compromiso sistémico y cutáneo (14). Las anormalidades del laboratorio incluyen leucocitosis con eosinofilia, linfocitos atípicos, elevación de ALT, entre otras (15). Los hallazgos histopatológicos de DRESS son heterogéneos. Con frecuencia, se reporta espongirosis, grados variables de vacuolización basal, queratinocitos necróticos, infiltrados dermo-epidérmicos difusos, edema en dermis e infiltrados perivascuales superficiales de principalmente linfocitos con o sin eosinófilos (14).

La pustulosis exantemática aguda generalizada (PEGA) es una farmacodermia cuyo inicio se caracteriza por eritema en cara y pliegues, con progresión rápida a tronco

y extremidades. Posteriormente aparecen incontables pústulas, no foliculares, estériles, sobre una base eritematoedematosa, con acentuación en pliegues. La histopatología de la PEGA se caracteriza por la presencia de pústulas espongiiformes subcorneales y/o intraepidérmicas superficiales con dermis papilar edematosa y cantidades variables de infiltrado inflamatorio perivascular (13).

En la mayoría de los casos, las RCAM son diagnosticadas fácilmente y rápido en base al cuadro clínico y anamnesis. Sin embargo, en algunos casos el diagnóstico no es tan aparente, por factores como la falta de datos en la historia clínica, la ingesta de muchos medicamentos por un largo periodo de tiempo o porque las lesiones podrían imitar otras enfermedades cutáneas. Debido a su gran frecuencia y al amplio espectro de presentaciones clínicas, las RCAM son con frecuencia biopsiadas y estudiadas por histopatología cuando el cuadro no es inmediatamente atribuible a fármacos (16). Asimismo, el estudio por biopsia también debería ser considerado en todos los pacientes con reacciones potencialmente severas (7).

Los principales hallazgos histológicos sugerentes de RCAM incluyen signos de agudeza (estrato córneo normal, edema de dermis papilar, extravasación de eritrocitos, dilatación de los capilares y vénulas de la dermis papilar, presencia de neutrófilos en el lumen de las vénulas dilatadas), presencia de neutrófilos y eosinófilos (en dermis y epidermis), presencia de diferentes patrones histológicos o de múltiples focos de inflamación en una sola muestra de biopsia, queratinocitos apoptóticos y vacuolización de la capa basal (17,18). Ninguno de estos por sí solo es específico de las reacciones medicamentosas (17). Los eosinófilos son más comunes, pero se pueden encontrar en una variedad de enfermedades, por lo que son menos distintivos de las erupciones medicamentosas. El infiltrado de

neutrófilos es más raro pero se considera más específico (17). La combinación de ambos se limita a un número de enfermedades como urticaria, enfermedades ampollosas autoinmunes, Síndrome de Sweet, asalto por artrópodos, foliculitis, y a las RCAM. Estas últimas también presentan hallazgos adicionales que, por lo general, permiten hacer un diagnóstico específico. Por ejemplo, un escaso infiltrado perivascular e intersticial de neutrófilos y eosinófilos junto con cambios vacuolares sutiles en la unión dermo-epidérmica es virtualmente diagnóstico de una erupción medicamentosa (16).

El patrón histopatológico más común de las erupciones medicamentosas es la dermatitis de interfase vacuolar. Su extensión es variable, desde una alteración vacuolar extensa en la unión dermo-epidérmica y queratinocitos necróticos en todos los niveles de la epidermis, como en los casos de eritema fijo pigmentado y necrólisis epidérmica tóxica, hasta cambios vacuolares muy sutiles en la unión dermo-epidérmica con pocos o ningún queratinocito necrótico.

Se describen otros patrones como la dermatitis perivascular superficial sin cambios epidérmicos, dermatitis perivascular e intersticial superficial y profunda con eosinófilos y neutrófilos, dermatitis liquenoide, dermatitis psoriasiforme liquenoide, dermatitis espongiótica, dermatitis pustular, dermatitis ampollosa subepidérmica, dermatitis granulomatosa y vasculitis leucocitoclástica. Las RCAM pueden presentarse por sí mismas con diferentes patrones histopatológicos. Cada uno de estos patrones puede ser causado por una variedad de enfermedades inflamatorias de la piel. Sin embargo, una combinación de dos o más patrones en una sola muestra de biopsia favorece el diagnóstico de una erupción medicamentosa (16)

En el año 2015, un estudio chino realizado con población hospitalaria evaluando registros desde 1984-2015 encontró que la RCAM más común era el exantema morbiliforme (40,8%), seguida de SJS/NET (17%). En situaciones donde la reacción era atribuida a un solo fármaco, los causantes más comunes fueron alopurinol, cefalosporinas, y carbamazepina; esto ilustra la variabilidad que puede haber en las drogas causantes de RCAM según contextos y características epidemiológicas (8). En Paraguay, se realizó un estudio observacional y descriptivo cuyo objetivo fue determinar las características dermatopatológicas de las RCAM. En este estudio se obtuvieron como resultados que el motivo de consulta más frecuente fue la mácula (43%) y que la mayoría de las lesiones se presentaron dentro de los 7 días de la administración del medicamento siendo los más frecuentemente involucrados AINES, anticonvulsivantes y antibióticos. Además, este estudio permitió estudiar los diagnósticos anatomopatológicos de los pacientes biopsiados por sospecha clínica de farmacodermia. El diagnóstico histológico final más frecuente fue eritema multiforme y el patrón histológico más frecuentemente causado fue el tipo liquenoide, con daño vacuolar en la basal epidérmica, apoptosis queratinocitaria e infiltrado superficial de linfocitos grandes y de aspecto “activado” (19). En Brasil, un artículo del 2015 evaluando población hospitalaria tuvo como principal causante anticonvulsivos (23,9%), seguido de antibióticos (22,9%), y el exantema morbiliforme fue el tipo de RCAM más común (37,6%).

En el ámbito nacional, la información acerca de RCAM en adultos es escasa y no hemos encontrado estudios centrados en las características clínicas e histológicas de las RCAM. La mayoría de estudios evalúan las RAMs en conjunto. En Lima, un estudio realizado durante los primeros meses del 2020 en pacientes hospitalizados

en la Clínica Angloamericana encontró que sólo 6% de los pacientes hacían RAMs, y entre estos, hubo 7 reacciones específicas a la piel, es decir un 3,5% (20). Otro estudio, que examinó entre los años 2014-2016 a los pacientes hospitalizados en la Clínica Internacional determinó una incidencia de RAMs de 23/100,000 pacientes, y en este caso, las RCAM representaron la mayor cantidad de RAMS, con 65,6%, siendo el exantema morbiliforme la mitad de estos (21). Existen tres estudios realizados en Lima, en servicios públicos, con fines similares. Uno presenta datos del servicio de medicina interna del HNERM durante el año 2016: se trabajó con 25 reportes de sospecha de RAM, donde los carbapenems fueron el grupo más implicado. En este caso, la mayor cantidad de RAMs ocurrió en el sistema gastrointestinal, y en segundo lugar estuvieron las RCAM y de apéndices, donde eran el 20% de RAMs (22). El otro estudio, realizado en HCH, de forma transversal, durante 3 días del 2019, evaluó todas las historias clínicas que presenten alguna forma de RAM o interacción. Se identificaron 22 situaciones de RAMs, donde las afecciones más comunes fueron gastrointestinales, seguidas de RCAM (23). Finalmente, en un estudio realizado entre 2016-2019 en una institución pública, el resultado fue distinto a los anteriormente descritos: el grupo más implicado fue un antineoplásico (5,3%), seguido de los AINES (5,1%). A pesar de esto, las RCAM permanecieron como el tipo más común de RAM, con 30,5% (24). La terapia antituberculosa causa RAM hasta en 60% de pacientes, y las RCAM están entre las manifestaciones más comunes, junto con la hepatitis (25). En el Perú, varios estudios incluyen a los antituberculosos dentro del grupo de antibióticos, pero también se han realizado estudios donde se les describe como grupo aparte. Un estudio histopatológico de 1995, realizado en el Hospital Cayetano Heredia, incluso

colocó a los fármacos antituberculosos por encima de los antibióticos usuales en frecuencia con la que causaban RCAM (26).

Las RCAM suponen un importante problema de salud a nivel mundial con un espectro clínico variado que incluye desde formas leves hasta mortales (6). A pesar de que existen múltiples estudios a nivel internacional centrados en la evaluación de las RCAM, la información disponible en nuestro país es escasa. Los datos obtenidos a partir de este estudio descriptivo brindarán información relevante acerca de la epidemiología y las características clínicas e histopatológicas de los tipos de RCAM más frecuentes en un hospital de nuestro país con la finalidad de mejorar su reconocimiento temprano así como el manejo oportuno por parte de los médicos de los diferentes servicios y niveles de atención. Además, los resultados obtenidos en este estudio podrían ser la base para futuras investigaciones en nuestro país y ambientes comparables.

Objetivos

Objetivo general:

Describiremos las principales características clínicas e histopatológicas de las reacciones cutáneas adversas a medicamentos (RCAM) en pacientes hospitalizados y de consulta externa del HCH en el período 2017-2019.

Objetivos específicos:

- Evaluaremos la frecuencia de reacciones cutáneas adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados y de consulta externa con estudio de histopatología del HCH en el período 2017-2019.
- Estudiaremos las características epidemiológicas (edad, sexo, comorbilidades) de los pacientes hospitalizados y de consulta externa con estudio de histopatología para RCAM del HCH en el período 2017-2019.
- Determinaremos cuál es el patrón histopatológico más frecuente en pacientes hospitalizados y de consulta externa con RCAM del HCH en el período 2017-2019.
- Determinaremos cuál es la RCAM diagnosticada más frecuente en pacientes hospitalizados y de consulta externa del HCH en el período 2017-2019.
- Describiremos los fármacos que más frecuentemente se consumían previos al diagnóstico de RCAM en pacientes hospitalizados y de consulta externa del HCH en el período 2017-2019.

Materiales y métodos

Diseño del estudio:

Se realizó un estudio observacional de tipo descriptivo y retrospectivo. Se ha escogido este tipo de estudio porque permite describir las características clínicas e histopatológicas así como la frecuencia de las RCAM en un determinado grupo de pacientes, en este caso pacientes hospitalizados y de consulta externa con estudio de histopatología, y en un determinado período de tiempo (2017-2019). Al ser un estudio con finalidad puramente descriptiva, no se puede establecer una relación causa-efecto. Finalmente, los datos de este estudio servirán como referencia para estudios posteriores.

Población:

Criterios de inclusión:

- Mayores de 18 años
- Estudio de histopatología cutánea relacionada a RCAM en el periodo del 2017-2019.

Criterios de exclusión:

- Pacientes pediátricos
- Pacientes con diagnóstico final incierto o distinto
- Datos o historia clínica no disponibles

Definición operacional de variables:

- Edad:** Variable cuantitativa continua. Edad numérica en años del paciente.
- Sexo:** Variable cualitativa nominal dicotómica, indicando sexo cromosómicamente masculino y femenino.

- c) **Tipo de lesión:** Variable cualitativa nominal policotómica con clasificación basada en el texto Bologna de Dermatología (27). Se incluyen lesiones primarias: *mácula, mancha, pápula, placa, nódulo, habón, vesícula, ampolla, pústula*; y secundarias: *costra, escama, fisura, excoriación, erosión, úlcera, necrosis, atrofia*.
- d) **Área(s) del cuerpo afectada(s):** Variable cualitativa nominal policotómica. Se incluyen *cara y/o cabello, mucosa oral, tronco y/o cuello, miembros superiores y anexos, miembros inferiores y anexos, pelvis y/o genitales*.
- e) **Tiempo de latencia:** Variable cuantitativa discreta. Tiempo comprendido desde el inicio del consumo del medicamento hasta el desarrollo de las manifestaciones clínicas, expresado en horas o días.
- f) **Diagnóstico clínico de RCAM:** Variable cualitativa nominal policotómica. Entalla el diagnóstico de RCAM según las notas clínicas. En el anexo 1 se encuentra un resumen de los más representativos.
- g) **Diagnóstico histopatológico de RCAM:** Variable cualitativa nominal policotómica. El diagnóstico histopatológico se basará en la presencia de hallazgos y patrones sugerentes de RCAM (3,17). Se considerarán como patrones histopatológicos: *Dermatitis de interfase, Dermatitis linfocítica sin cambios epidérmicos, Dermatitis perivascular e intersticial superficial y profunda con eosinófilos y neutrófilos, Dermatitis liquenoide, Dermatitis psoriasiforme, Dermatitis espongiótica, Dermatitis pustular, Dermatitis ampollosa subepidérmica, Dermatitis granulomatosa y Vasculitis leucocitoclástica*.
- h) **Polifarmacia:** Variable cualitativa nominal dicotómica. Entalla consumo

de mayor o igual a 5 fármacos distintos a la vez (28).

- i) Comorbilidades:** Variable cualitativa nominal politómica. Entalla otras patologías relevantes en los pacientes. Se consideran *HTA, DM, VIH, Cáncer, Enfermedad Autoinmune, Enfermedad Psiquiátrica, Epilepsia, y Otras no especificadas anteriormente*. Según resultados, se crearon nuevas categorías según corresponda.
- j) Fármacos consumidos:** Variable cualitativa nominal policotómica. Expresa los fármacos que el paciente refiere haber consumido o que se encuentra en su hoja de indicaciones, según el grupo al que correspondan. Se consideran *analgésicos, antibióticos, TARV, antituberculosos, anticonvulsivantes, corticoides, antihipertensivos, y otros no anteriormente especificados*.

Procedimientos y Técnicas:

Se partió de fichas de patología de biopsia cutánea que indicaron diagnóstico o hallazgos sugerentes de RCAM. Posteriormente se recuperaron las historias clínicas de estos pacientes, de hospitalización o de consulta externa, para completar datos epidemiológicos y clínicos (Ver anexo 2). Para el diagnóstico clínico de RCAM se consideró la definición de la OMS para RAM: “una respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que ocurre ante la administración de dosis que normalmente se utilizan en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de funciones fisiológicas” (2) y/o el diagnóstico por CIE-10 registrado en la historia clínica. Los datos del estudio histológico fueron obtenidos a través el servicio de patología y el diagnóstico se basó en la presencia de hallazgos sugerentes de RCAM: signos de agudeza (capa

cornificada normal, edema de dermis papilar, extravasación de eritrocitos, telangiectasia de los capilares y vénulas de la dermis papilar, presencia de neutrófilos en el lumen de las vénulas dilatadas), presencia de neutrófilos y eosinófilos (en dermis y epidermis), presencia de diferentes patrones histológicos en una sola muestra de biopsia, presencia de múltiples focos discretos de inflamación en una sola muestra de biopsia, queratinocitos apoptóticos y vacuolopatía basal así como la descripción de los patrones encontrados (3,26). La clasificación por patrones histológicos fue realizada por un médico patólogo del hospital. Se usó Google Sheets basado alrededor de un sistema de Google Forms para la organización y confidencialidad de todos los datos recolectados, se asignó un código para cada historia clínica registrada, con una función alfanumérica (anexo 3). Los datos se registraron de manera directa en Excel (anexo 4).

Aspectos éticos del estudio:

Este trabajo de investigación fue exonerado del comité de ética de la Facultad de Medicina Alberto Hurtado y el del Hospital Cayetano Heredia por su tipo. Se trabajó con datos codificados por lo que la identidad de los pacientes no fue evidenciada.

Plan de análisis:

El análisis de los datos obtenidos a partir de la revisión de historias clínicas se realizó con métodos de estadística descriptiva. Los datos de las variables cualitativas se expresaron en términos de frecuencias absoluta y relativa (porcentajes) y las variables cuantitativas (edad y tiempo de latencia) se expresaron en términos de media y desviación estándar. Además, se indicó qué grupos de fármacos fueron los más comúnmente consumidos en proximidad a las RCAM

estudiadas. Todos estos datos se procesaron en Google Sheets a partir de un instrumento de recolección en Google Forms, y posteriormente se exportaron a Excel. La representación de los datos epidemiológicos, clínicos e histopatológicos se realizó a través de tablas y las frecuencias de los diagnósticos registrados en las historias clínicas así como de los patrones histopatológicos se representaron a través de gráficos.

Resultados

Se examinó un total de 183 historias clínicas (HC), localizadas mediante sus reportes anatomopatológicos, de pacientes de consulta externa y hospitalización del Hospital Cayetano Heredia (HCH) del período 2017-2019. Sólo 58 HC fueron incluidas al tener datos completos y un diagnóstico definitivo de RCAM. El primer paso de depuración fue notar las historias no localizadas, las depuradas, los pacientes particulares (sin HC hospitalaria), y un caso atípico en el que la orden de biopsia registró al paciente como adulto, pero pertenecía a un menor. Segundo fue eliminar las HC con información clínica incompleta y aquellos pacientes con un diagnóstico final distinto de RCAM (Gráfico N°1).

De 58 casos incluidos, 29 casos fueron de consulta externa de dermatología (50%) y 29 de hospitalización (50%), en los servicios del hospital (Medicina incluyendo Medicina Tropical y Dermatología, Cuidados Intermedios, Cuidados Intensivos, Emergencia, Cirugía, y Gineco-Obstetricia). Hubo predominio del sexo femenino con 31 pacientes (53,45%) ante 27 pacientes de sexo masculino (46,55%). La edad promedio fue de 42,17 años (DE=18.6). (Tabla N° 1). La distribución por edades en décadas, tuvo como resultado: de 18-20 años 7 casos (12,07%) ; de 21-30 años 15 casos (25,86%) ; de 31-40 años 9 casos (15,52%) ; de 41-50 años 9 casos (15,52%); de 51-60 años 7 casos (12,07%) y de 61 años a más 11 casos (18,96%). (Gráfico N°2).

En datos clínicos, los tipos de lesión identificados con mayor frecuencia fueron pápula en 33 pacientes (57%); seguida de mácula en 28 pacientes (48,28%), placa en 15 (25,86%) y mancha en 10 (17,24%). Otras lesiones fueron ampolla, pústula, escama, vesícula y excoriación. Las áreas del cuerpo comprometidas, por orden de

frecuencia, fueron: tronco en 53 casos (91,38%), miembros inferiores en 46 casos (79,31%), miembros superiores en 45 casos (77,59%), cara y/o cabeza en 18 casos (31%) y pelvis o genitales en 2 casos (3,45%). En 52 casos (89,66%), se encontró más de una de estas áreas afectadas. En ningún paciente se registró compromiso de mucosas. El tiempo de latencia promedio fue de 90 días (DE = 243 días).

Las comorbilidades más identificadas fueron infección por VIH en 12 casos (20,69%), tuberculosis (en presentaciones pulmonar, meníngea y sistémica) en 11 casos (18,97%), hipertensión en 8 casos (13,79%), diabetes mellitus en 6 casos (10,34%), epilepsia en 3 casos (5,17%), ACV en 3 casos (5,17%), enfermedad psiquiátricas en 2 casos (3,45%), ITU en 2 casos (3,45%), enfermedad autoinmune en 2 casos (3,45%), y otras condiciones representadas por sólo 1 paciente cada una. En 26 casos (44,83%) se identificó más de 1 comorbilidad y en 6 casos (10,34%) no se reportaron comorbilidades. (Tabla N°1).

Los grupos farmacológicos que se consumieron más en relación a las RCAM fueron antibióticos en 16 casos (27,59%) y AINES en 12 casos (20,69%). Les siguieron terapia antirretroviral en 9 casos (15,52%), antituberculosos en 9 casos (15,52%), anticonvulsivantes en 7 casos (12,07%), antihipertensivos en 4 casos (6,9%), antipsicóticos en 3 casos (5,17%), y otros. 16 pacientes presentaron polifarmacia (27,59%). (Gráfico N° 3).

Los diagnósticos clínicos finales en pacientes de consulta externa fueron Eritema Fijo Pigmentado en 6 casos (20,68%), Exantema Morbiliforme en 4 casos (13,79%), SDRIFE en 4 casos (13,79%), Urticaria en 4 casos (6,9%), Síndrome de DRESS en 1 caso (3,45%), Fotodermatitis en 1 caso (3,45%), RCAM acneiforme en 1 caso (3,45%) y Reacción liquenoide en 1 (3,45%). El diagnóstico clínico más

común fue RCAM no tipificado, encontrándose en 9 casos (31%). Aquí la nota clínica no atribuyó el diagnóstico de uno de los patrones clínicos nombrados. (Gráfico N°4). Los diagnósticos en pacientes hospitalizados fueron exantema morbiliforme en 11 casos (37,93%), Síndrome de DRESS en 5 casos (17,24%), Pustulosis exantemática generalizada aguda en 4 casos (13,79%), Eritema Fijo Pigmentado en 3 casos (10,35%), NET en 2 casos (6,9%) y SDRIFE en 1 caso (3,44%). (Gráfico N°5).

Los patrones anatomopatológicos de los pacientes hospitalizados fueron, por orden de frecuencia, dermatitis perivascular superficial en 13 casos (44,83%), dermatitis de interfase en 7 casos (24,24%), dermatitis espongiótica en 4 casos (13,79%), dermatitis pustular en 3 casos (10,34%) y ampolla subepidérmica por necrosis de queratinocitos en 2 casos (6,9%). En los pacientes de consultorio externo, se encontró que el patrón más frecuente relacionado a RCAM fue dermatitis perivascular superficial en 11 casos (37,93%), seguido de dermatitis de interfase en 10 casos (34,48%) y de dermatitis espongiótica en 8 casos (27,59%). En este grupo de pacientes no se encontró ningún caso de dermatitis pustular ni de ampolla subepidérmica por necrosis de queratinocitos. (Tabla N° 2).

Discusión

En estudios similares, de diversas partes del mundo, incluyendo el Perú (1,5,19,20,22,24,29–32), y en la literatura (3,4), se menciona predominancia de las RCAM en el sexo femenino. Esto ocurrió también en nuestro estudio, a pesar de ser una discreta diferencia. Un metaanálisis del 2021 identificó al sexo femenino como factor de riesgo para las RCAM por anticonvulsivantes (33). Se desconocen los mecanismos de esta diferencia, pero se han planteado efectos de las hormonas sexuales sobre la inmunoreactividad, así como diferencias farmacocinéticas entre sexos que aumentan concentraciones sanguíneas y tiempo de eliminación de drogas: esta teoría farmacocinética se ha estudiado en términos de toda reacción adversa, no exclusivamente RCAM (34). La excepción importante a esta regla es SDRIFE, que se describe más frecuentemente en varones (10), por mecanismos también desconocidos. Esto no ocurrió en nuestro estudio: los 5 casos de SDRIFE incluidos fueron todos en mujeres, probablemente por representatividad. Hubo dos casos de SDRIFE en varones que se eliminaron del análisis final por tener HC incompletas. La edad promedio de los pacientes fue de 42.17 ± 18.6 . En un estudio de RCAM del servicio de dermatología de un Hospital del Cairo, Egipto (2018), se reportó edad promedio de 41 ± 14.84 años (29). Otro estudio realizado en São Paulo, Brasil (2016), reportó edad promedio de 49.1 ± 19.7 años (30). Sobre la distribución por décadas, las RCAM fueron más frecuentes en la tercera década (21-30 años) de la vida. Este hallazgo difiere de la literatura, donde los adultos mayores de 60 años clásicamente son más susceptibles a padecerlas. Esto debido a cambios en la farmacocinética y farmacodinamia, junto a otros factores frecuentes en este grupo etario como la polimedicación y algunas comorbilidades (19,31).

Con respecto al tipo de lesión identificada en este estudio, la pápula fue la lesión más común, seguida de mácula; estas también se reportan como las más frecuentes en la literatura (4,19). Esto refleja clínicamente la distribución habitual de diagnósticos en series mundiales, donde la RCAM más común suele ser exantema morbiliforme (4,7).

Las áreas del cuerpo afectadas no son una variable que habitualmente se menciona en estudios similares al nuestro, ya que los patrones de cada diagnóstico son clásicos e inherentes a sus definiciones. En nuestro estudio, las regiones más afectadas fueron el tronco y las extremidades, seguidas por la cara. Además, 52 casos (89,66%) presentaron compromiso de más de una región, lo cual demuestra que la mayoría de los pacientes busca atención médica cuando presenta compromiso generalizado.

Ninguno de los pacientes encontrados tuvo compromiso de mucosas según sus datos, a pesar de contar con 2 casos de NET, donde el compromiso de mucosas suele ser ubicuo (6), y 5 casos de DRESS, donde el compromiso de mucosas existe pero más infrecuentemente (35). Esto podría ser por clínica atípica (en el caso de los NET) o a subregistro de información sobre mucosas en las notas clínicas de estos pacientes.

En términos de diagnósticos, hay resultados similares a los de otros estudios realizados en Perú y el mundo (1,5,19,20,22,24,29–32), siendo el cuadro más común en total el exantema morbiliforme. Para fines de análisis se han separado los diagnósticos según si ocurrieron en pacientes de consulta o en hospitalizados. En los pacientes de consultorio, el eritema fijo pigmentado fue más común que el exantema morbiliforme, invirtiendo la epidemiología habitual (7). La urticaria

como RCAM solo ocurrió en 1 caso, a pesar de ser más común en la literatura (4). Esta subrepresentación puede deberse a que esta entidad puede ceder espontáneamente o ser manejada sin consulta médica, o tener diagnóstico enteramente clínico, sólo requiriendo biopsias (como otros cuadros dentro de las RCAM) si hay dudas diagnósticas considerables (8).

En pacientes hospitalizados, el exantema morbiliforme fue nuevamente el más común. Esto refleja la incidencia global y su estatus como el RCAM más frecuente, pero contrasta con otros estudios hospitalarios como el de El-Nabarawy et al (29) donde además predominan diagnósticos graves que ameritan hospitalización como el SJS/NET. La representatividad de los RCAM severos en hospitalización se ve reflejada en nuestro estudio, con 5 casos de DRESS (contra 1 en consultorio), 4 casos de PEGA, y 2 de NET. 5 de los 6 casos de DRESS se presentaron en pacientes con tuberculosis, un hallazgo mencionado previamente en la literatura (14).

En ambos grupos de pacientes, se registraron diagnósticos finales de RCAM no tipificado, es decir, que se consideró como diagnóstico final del cuadro una RCAM, sin atribuirse a uno de los patrones clínicos clásicos, o sin definir explícitamente a cual cuadro corresponde. Esto indica que en nuestro centro hay oportunidad de mejora al promover homogeneización de definiciones entre los médicos asistenciales y patólogos, con la finalidad de mejorar el registro de estas enfermedades.

El tiempo de latencia promedio fue de 90 ± 243 días con duración mínima de 1 día y máxima de 1460 días. Esta cifra varía a las de otros estudios, ya que en la mayoría de estos se reporta un tiempo promedio de 10-14 días (19,29). Este amplio rango de variación puede deberse a la dependencia de datos en las HC y de la calidad de

información brindada por el paciente. Además, fue común que en las notas clínicas se reporte únicamente el tiempo de enfermedad (días que lleva el paciente con las lesiones) y no el tiempo que ha transcurrido desde que el paciente ingiere el medicamento hasta la aparición de las lesiones (tiempo de latencia). Esto representa otra oportunidad de mejora en nuestro centro.

Los grupos farmacológicos más frecuentemente consumidos en relación a RCAM fueron los antibióticos (27,59%), seguido de los AINES (20,69%). Concordante a otros estudios (1,4,5). En un estudio realizado en el servicio de Dermatología de un hospital en México (2004), se encontró que los antibióticos fueron los fármacos que con mayor frecuencia se relacionaron a RCAM, en un 28,5% de los casos (5). En otro estudio observacional realizado en un hospital de la India (2014), los grupos farmacológicos implicados con mayor frecuencia fueron los antibióticos (51,5%) y los AINES (13,4%) (1). Esto va en relación con lo frecuente que es su uso. Para fines de análisis se ha considerado los antituberculosos como un grupo aparte, al ser utilizados juntos y ser utilizados (en Perú) únicamente para el tratamiento de la tuberculosis (TBC), fueron 9 casos de RCAM por estos agentes (15,52%) en nuestro estudio. Es importante recordar que existen mecanismos de farmacovigilancia hospitalaria diseñados para reportar RAMs. Además, hay scores que permiten probabilísticamente atribuir con certeza la RCAM a un medicamento en particular. A nuestro conocimiento, estos no se han empleado en las notas clínicas de los pacientes encontrados.

De los 58 casos de este estudio, 16 presentaron polifarmacia (27,59%). La polifarmacia representa una dificultad adicional en el manejo de los pacientes y en el estudio de las RCAM, y es una consecuencia de enfermedades crónicas

sumándose. Se cree que la polifarmacia (particularmente en adultos mayores) puede facilitar reacciones adversas medicamentosas de todo tipo debido a que algunas drogas pueden alterar el metabolismo basal y propiciar mayores cantidades circulantes de fármacos (36).

Las comorbilidades de los pacientes en este estudio tuvieron como líderes a la infección por el VIH (20,69%) y la tuberculosis (18,97%), con 2 pacientes con ambas. Hay series donde el VIH se reconoce como factor de riesgo para desarrollar RCAM (37), y esto se ha atribuido a la alteración de la inmunoreactividad, a infecciones virales latentes, y a polifarmacia: estos pacientes usarán TARV, antibióticos y antituberculosos con más probabilidad. Los pacientes con tuberculosis, además de usar antituberculosos, pueden usar anticonvulsivantes (en complicaciones del sistema nervioso) o medicación sintomática durante su manejo hospitalario. En un estudio realizado en Brasil, solo 7,7% de los pacientes tenían VIH como comorbilidad, y consideran TBC dentro de infecciones, sin especificar el número de casos (30). Cabe resaltar que Perú es un país de alta incidencia de TBC y la estrategia nacional de su manejo incluye centros del primer nivel de atención. Si bien la norma técnica del Perú establece que el manejo de cualquier reacción adversa medicamentosa por TBC debe ser hospitalario (38), es posible que haya subrepresentación de pacientes porque se manejan las RCAM en el primer nivel de atención, lo cual representa un potencial vacío de conocimiento.

Son la tercera y cuarta condiciones comórbidas más comunes la HTA (13,79%) y la DM (10,34%), enfermedades crónicas frecuentes. En estudios hospitalarios como uno de México 2011 (5) y uno Peruano del 2014, realizado en Lima (39), la hipertensión fue la comorbilidad más común. Las comorbilidades que pudimos

encontrar en más de una ocasión (salvo ITU y TBC, al ser habitualmente cuadros agudos), eran condiciones crónicas o con secuelas crónicas (3 casos de ACV), que por su naturaleza obligan a depender de medicación, y predisponen a la polifarmacia. Ante un RCAM en este tipo de paciente, se debe considerar toda la medicación de uso actual. Hubo 2 casos de enfermedad autoinmunes como comorbilidad, a pesar de que estas son consideradas un factor de riesgo de RCAM en la literatura (4). Solo 6 pacientes no tenían comorbilidades, resaltando la necesidad de una buena anamnesis al enfocar las RCAM: los antecedentes son clave para conocer la medicación habitual.

Los patrones anatomopatológicos más frecuentes tanto en pacientes hospitalizados como en consultorio externo fueron dermatitis perivascular superficial en 44,83% y 37,93%, respectivamente, seguido de dermatitis de interfase en 24,14% y 34,48%, respectivamente. Este resultado coincide con lo encontrado en la bibliografía. En un estudio de 104 casos de pacientes con diagnóstico histológico de RCAM, se notó como patrón más frecuente la dermatitis perivascular superficial con cambios de interfase en 47 casos (45%), seguida de la dermatitis perivascular superficial sin cambios de interfase en 21 casos (20%) (40). Estos hallazgos anatomopatológicos se correlacionan con los diagnósticos clínicos encontrados en este estudio, al ser patrones encontrados tanto en los exantemas morbiliformes como en las erupciones fijas pigmentadas. Siendo estos dos los tipos más frecuentes de RCAM en este estudio. Si bien es cierto que los hallazgos histológicos de RCAM no son del todo específicos, la presencia de infiltrados superficiales de linfocitos, neutrófilos y eosinófilos, ya sea con o sin cambios de interfase, debería sugerir la posibilidad de exantema morbiliforme, la RCAM más frecuente en general (16,40). Además, en la

(Tabla N ° 3) se puede observar la concordancia histopatológica con los diagnósticos clínicos hallados.

Los 3 casos de dermatitis pustular estuvieron asociados a pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), mientras que los 2 casos de ampolla subepidérmica por necrosis de queratinocitos se diagnosticaron clínicamente como necrólisis epidérmica tóxica (NET). Estos dos se relacionan frecuentemente con las dos entidades clínicas, respectivamente. Aún así, su diferencial incluye otras RCAM y dermatosis no medicamentosas (13,16,17). Por la inespecificidad de los patrones histológicos, puede ser difícil atribuir un único patrón histológico a un sólo tipo de diagnóstico clínico. Por este motivo, muchos autores recalcan la importancia de considerar los diferenciales de los patrones histológicos y mantener la correlación con la clínica de cada paciente y el contexto en el cual estos se presentan (16,19,40). Contamos con las siguientes limitaciones: por ser un estudio observacional descriptivo no se pudo determinar relación causa-efecto entre los fármacos y las RCAM. Otra limitación inherente al estudio es que al haber trabajado en base a archivos hospitalarios y de consulta externa no virtualizados, la recolección de datos fue dependiente de la existencia de estos archivos, de su legibilidad y completión. Además de esto, el proceso de selección de historias clínicas ha empezado con la revisión de fichas de patología por parte de los autores, ambos alumnos de pregrado. Esto puede llevar a un sesgo de selección inconsciente a favor de fichas donde fue evidente que la orden o resultado de la biopsia sugirió un cuadro de RCAM, excluyendo aquellos pacientes con RCAM que no requirieron estudio anatomopatológico.

Finalmente, es una limitación del estudio que los reportes de patología fueron elaborados por distintos patólogos con distintas formas de reportar y distinto panorama de los hallazgos. Por este motivo preferimos categorizar los resultados de biopsias en patrones, pues no todos los reportes contaban con descripciones precisas de hallazgos secundarios, tales como características del infiltrado celular o extensión de compromiso epidérmico-dérmico.

Conclusiones

1. En el Hospital de tercer nivel en Lima, Perú, la frecuencia de casos de RCAM confirmados con biopsia del período 2017-2019 es baja, con sólo 29 casos de hospitalización y 29 casos de consultorio externo.
2. Los casos de RCAM estudiados fueron más comunes en el sexo femenino y en la tercera década de vida. Las comorbilidades más comunes fueron VIH y TBC con 12 y 11 pacientes, respectivamente.
3. El patrón histopatológico de RCAM, tanto en casos de hospitalización como de consulta externa, fue la dermatitis perivascular superficial (44,83% y 37,93%, respectivamente), similar a otras series en el mundo.
4. El diagnóstico de RCAM más común diagnosticado en casos de hospitalización fue el exantema morbiliforme, mientras que en consulta externa, fue el eritema fijo pigmentado, similar a otras series en el mundo.
5. El grupo farmacológico más frecuentemente consumido en relación a RCAM en general fueron los antibióticos, similar a otras series.
6. Hay oportunidades de mejora en el registro clínico de las RCAM. Se debe profundizar la anamnesis, establecer la cronología (tiempo de latencia, no solo tiempo de enfermedad), y promover el uso de la nomenclatura estándar de los cuadros clínicos clásicos de RCAM.
7. Los subgrupos de pacientes con VIH y con TBC que desarrollan RCAM representan poblaciones a seguir en nuestro centro para conocer más sobre la epidemiología de RCAM dentro de estos.

Referencias bibliográficas

1. Chopra D, Sharma V, Kapoor R, Dwivedi S. An observational study of cutaneous adverse drug reactions in a teaching hospital. *Int J Clin Pharm.* diciembre de 2015;37(6):996-9.
2. WHO Meeting on International Drug Monitoring: the Role of National Centres (1971: Geneva S, Organization WH. International drug monitoring : the role of national centres , report of a WHO meeting [held in Geneva from 20 to 25 September 1971] [Internet]. World Health Organization; 1972 [citado 25 de junio de 2021]. Disponible en:
<https://apps.who.int/iris/handle/10665/40968>
3. Nayak S, Acharjya B. Adverse cutaneous drug reaction. *Indian J Dermatol.* 1 de enero de 2008;53(1):2.
4. Hoetzenecker W, Nägeli M, Mehra ET, Jensen AN, Saulite I, Schmid-Grendelmeier P, et al. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding. *Semin Immunopathol.* enero de 2016;38(1):75-86.
5. Salazar AH, Memije EV, Tomoka MTH. Epidemiología de las reacciones cutáneas adversas a fármacos, en el Servicio de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González. *Dermatol Rev Mex.* 2011;55(6):327-33.
6. French, LE, Prins, C. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. En: *Dermatology*, vol 3. 3ra ed. New York: Elsevier; 2013. p. 319-34.
7. Cutaneous Reactions to Drugs | Fitzpatrick's Dermatology, 9e | AccessMedicine | McGraw Hill Medical [Internet]. [citado 25 de junio de 2021]. Disponible en:

<https://bibvirtual.upch.edu.pe:2131/content.aspx?bookid=2570§ionid=210424280>

8. Exanthematous (maculopapular) drug eruption - UpToDate [Internet]. [citado 25 de junio de 2021]. Disponible en:
<https://bibvirtual.upch.edu.pe:2050/contents/exanthematous-maculopapular-drug-eruption>
9. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Erythema Multiforme. *Clin Rev Allergy Immunol.* febrero de 2018;54(1):177-84.
10. Harbaoui S, Litaïem N. Symmetrical Drug-related Intertriginous and Flexural Exanthema. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 [citado 25 de septiembre de 2021]. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK539750/>
11. Wintroub BU, Stern R. Cutaneous drug reactions: pathogenesis and clinical classification. *J Am Acad Dermatol.* agosto de 1985;13(2 Pt 1):167-79.
12. Suástegui-Rodríguez I, Campos-Jiménez KI, Domínguez-Chérit J, Méndez-Flores S. Reacciones cutáneas adversas a medicamentos. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc.* 8 de marzo de 2018;56(1):64-70.
13. Orime M. Immunohistopathological Findings of Severe Cutaneous Adverse Drug Reactions. *J Immunol Res.* 2017;2017:6928363.
14. Kaswala DH. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome Due to Anti-TB Medication. *J Fam Med Prim Care.* 2013;2(1):83-5.
15. Chen YC, Chang CY, Cho YT, Chiu HC, Chu CY. Long-term sequelae of

- drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective cohort study from Taiwan. *J Am Acad Dermatol.* marzo de 2013;68(3):459-65.
16. Weyers W, Metze D. Histopathology of drug eruptions - general criteria, common patterns, and differential diagnosis. *Dermatol Pract Concept.* 31 de enero de 2011;1(1):33-47.
 17. Hussein MRA. Drug-induced skin reactions: a pathologist viewpoint. *Cutan Ocul Toxicol.* marzo de 2016;35(1):67-79.
 18. Speeckaert MM, Speeckaert R, Lambert J, Brochez L. Acute generalized exanthematous pustulosis: an overview of the clinical, immunological and diagnostic concepts. *Eur J Dermatol EJD.* agosto de 2010;20(4):425-33.
 19. Martino BD. Características dermatopatológicas de las farmacodermias en la Cátedra de Dermatología del Hospital de Clínicas. FCM-UNA. *An Fac Cienc Médicas [Internet].* 9 de febrero de 2015 [citado 5 de julio de 2021];47(1):19-32. Disponible en: <http://archivo.bc.una.py/index.php/RP/article/view/130>
 20. Acevedo Satto ME, Lujan Sancho AF. Reacciones Adversas Medicamentosas a los antibióticos presentado en pacientes de la Clínica Angloamericana. Lima - 2020. Univ Priv Huancayo “Franklin Roosevelt” [Internet]. 20 de diciembre de 2020 [citado 6 de junio de 2021]; Disponible en: <http://repositorio.uoosevelt.edu.pe/handle/ROOSEVELT/245>
 21. Santa Cruz Olivos JE. INCIDENCIA DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS EN PACIENTES ATENDIDOS EN LA CLÍNICA INTERNACIONAL SEDE LIMA. 2014 – 2016. 2018.
 22. Gil R, Lisette V. Reacciones adversas medicamentosas potenciales reportadas en el Servicio de Medicina Interna -10C en el Hospital Nacional Edgardo

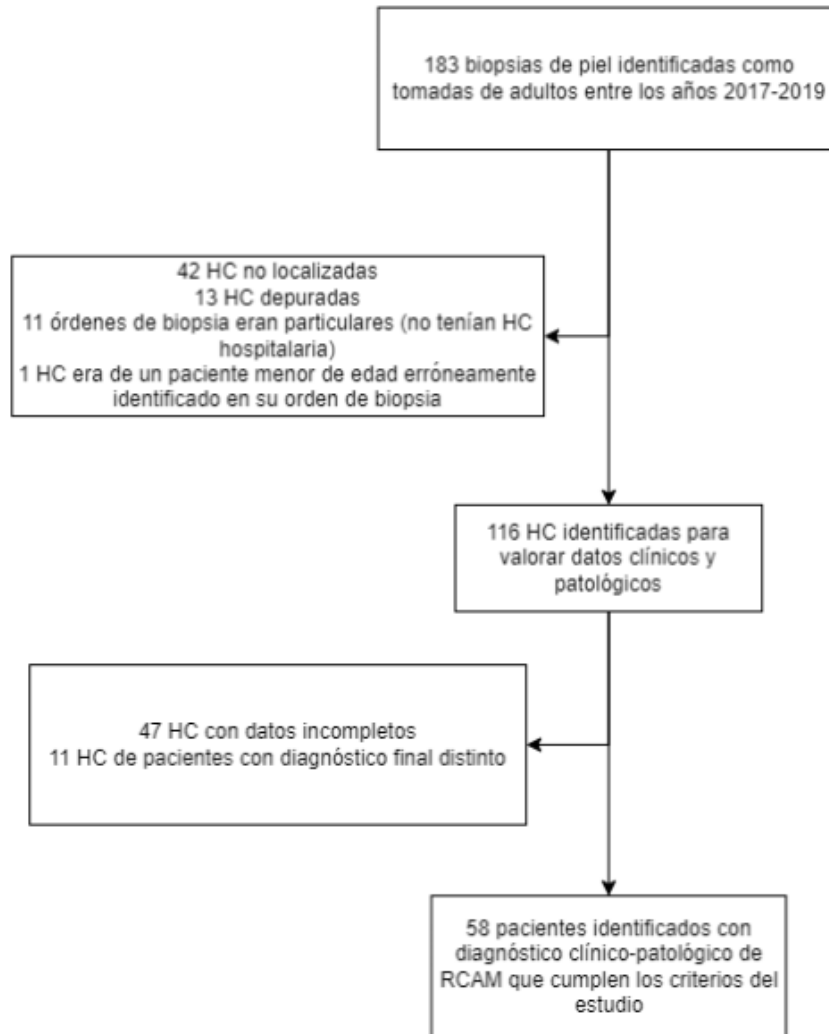
- Rebagliati Martins, octubre-diciembre 2016. Univ Nac Trujillo [Internet]. 2018 [citado 6 de junio de 2021]; Disponible en:
<http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/10432>
23. Castañeda Apolinario JE, Yori Mejía MT, Palomino Calle DV. Frecuencia y características de reacciones adversas a medicamentos e interacciones farmacológicas en pacientes hospitalizados en un hospital de tercer nivel en Lima, Perú. 2019 [citado 6 de junio de 2021]; Disponible en:
<https://repositorio.upch.edu.pe/handle/20.500.12866/6390>
24. Frías Torres B. Caracterización de las reacciones adversas a medicamentos reportadas en una institución pública de Lima, periodo julio 2016 - junio 2019. Univ Nac Mayor San Marcos [Internet]. 2019 [citado 6 de junio de 2021]; Disponible en:
<https://cybertesis.unmsm.edu.pe/handle/20.500.12672/11396>
25. Nagarajan S, Whitaker P. Management of adverse reactions to first-line tuberculosis antibiotics. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. agosto de 2018;18(4):333-41.
26. Chuy Chi DC. Correlación clínico patológica en las reacciones cutáneas a medicamentos en el Servicio de Patología del Hospital Cayetano Heredia. Enero 1992 - Marzo 1995. [Lima]: sn; 1995.
27. Bologna JL, Schafer JV, Cerroni L. Overview of basic science. En: *Dermatology*. 4th ed. Elsevier; 2018. p. 3-4.
28. What is polypharmacy? A systematic review of definitions | BMC Geriatrics | Full Text [Internet]. [citado 25 de junio de 2021]. Disponible en:
<https://bmcgeriatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12877-017-0621-2>

29. El-Nabarawy EA, Elmasry MF, El Lawindi MI, Tarek YA. An Epidemiological and Clinical Analysis of Cutaneous Adverse Drug Reactions Seen in a Tertiary Care Outpatient Clinic in Cairo, Egypt. *Acta Dermatovenerol Croat ADC*. octubre de 2018;26(3):233-42.
30. Botelho LFF, Porro AM, Enokihara MMSS, Tomimori J. Adverse cutaneous drug reactions in a single quaternary referral hospital. *Int J Dermatol*. abril de 2016;55(4):e198-203.
31. Shapiama G, Janeth J. Incidencia de Reacciones Adversas a Medicamentos en Pacientes Crónicos y No Crónicos en el servicio de emergencia del Hospital Militar Central, Período Junio 2016 a Mayo 2017. *Repos Inst - UPHFR* [Internet]. 29 de mayo de 2018 [citado 6 de junio de 2021]; Disponible en: <http://repositorio.uoosevelt.edu.pe/handle/ROOSEVELT/111>
32. Quispe M, Karolina N. Reacciones adversas a medicamentos, reportadas en pacientes hospitalizados en el Hospital Víctor Lazarte Echegaray-EsSalud, Trujillo, año 2016. *Univ Nac Trujillo* [Internet]. 2018 [citado 6 de junio de 2021]; Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/10109>
33. Alfares I, Javaid MS, Chen Z, Anderson A, Antonic-Baker A, Kwan P. Sex Differences in the Risk of Cutaneous Adverse Drug Reactions Induced by Antiseizure Medications: A Systematic Review and Meta-analysis. *CNS Drugs*. febrero de 2021;35(2):161-76.
34. Zucker I, Prendergast BJ. Sex differences in pharmacokinetics predict adverse drug reactions in women. *Biol Sex Differ*. 5 de junio de 2020;11(1):32.
35. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an

- original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* noviembre de 2013;169(5):1071-80.
36. Hong SH. PRM6 - INCREASED RISK OF CUTANEOUS ADVERSE DRUG REACTION AMONG OLDER ADULTS EXPOSED TO POLYPHARMACY. *Value Health.* 1 de octubre de 2018;21:S356.
37. Hoosen K, Mosam A, Dlova NC, Grayson W. An Update on Adverse Cutaneous Drug Reactions in HIV/AIDS. *Dermatopathology.* 26 de junio de 2019;6(2):111-25.
38. Resolución Ministerial N.º 752-2018/MINSA [Internet]. [citado 22 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/186788-752-2018-minsa>
39. Amado-Tineo J, Vásquez-Alva R, Rojas-Moya C, Oscanoa-Espinoza T. Reacción adversa a medicamentos como causa de hospitalización de emergencia de adultos mayores. *Acta Médica Peru.* octubre de 2014;31(4):228-33.
40. Gerson D, Sriganeshan V, Alexis JB. Cutaneous drug eruptions: a 5-year experience. *J Am Acad Dermatol.* diciembre de 2008;59(6):995-9.

Tablas, Gráficos, y Figuras

Gráfico 1: Flujograma definitivo de selección de historias clínicas.



HC: Historia clínica. Imagen elaborada por los autores en *app.diagrams.net*.

Tabla N°1: Características epidemiológicas y clínicas de pacientes con RCAM del período 2017-2019

VARIABLES	
Total de pacientes incluidos	n = 58
<ul style="list-style-type: none"> ● Consultorio externo ● Hospitalización 	<p>29 (50%)</p> <p>29 (50%)</p>
Sexo	
<ul style="list-style-type: none"> ● Masculino ● Femenino 	<p>27 (46,55%)</p> <p>31 (53,45%)</p>
Edad (media ± DE) años	42.17±18,6 años
Tiempo de latencia (media ± DE) días	90 ± 243 días
Tipo de lesión	
<ul style="list-style-type: none"> ● Pápula ● Mácula ● Placa ● Mancha ● Ampolla ● Pústula ● Escama ● Vesícula ● Excoriación 	<p>33 (57%)</p> <p>28 (48,28%)</p> <p>15 (25,86%)</p> <p>10 (17,24%)</p> <p>5 (8,62%)</p> <p>5 (8,62%)</p> <p>5 (8,62%)</p> <p>1 (1,72%)</p> <p>1 (1,72%)</p>
Área del cuerpo comprometida	
<ul style="list-style-type: none"> ● Tronco y/o cuello ● Miembros inferiores y anexos ● Miembros superiores y anexos ● Cara y/o cabello ● Pelvis y/o genitales 	<p>53 (91,38%)</p> <p>46 (79,31%)</p> <p>45 (77,59%)</p> <p>18 (31%)</p> <p>2 (3,45%)</p>

Comorbilidades

● VIH/SIDA	12 (20,69%)
● TB (pulmonar, SNC o sistémica)	11 (18,97%)
● Hipertensión arterial	8 (13,79%)
● Diabetes mellitus	6 (10,34%)
● Epilepsia	3 (5,17%)
● Accidente cerebrovascular	3 (5,17%)
● Enfermedades psiquiátricas	2 (3,45%)
● Infección del tracto urinario	2 (3,45%)
● Enfermedades autoinmunes	2 (3,45%)

Polifarmacia

● Sí	16 (27,59%)
● No	42 (72,41%)

Tabla N°2: Patrones histopatológicos de pacientes con RCAM del período 2017-2019

Patrón histopatológico	n (%)
-------------------------------	--------------

Tabla N°2: Patrones histopatológicos de pacientes con RCAM del período 2017-2019	
Pacientes de consultorio externo	29 (50%)
• Dermatitis perivascular superficial	13 (44,83%)
• Dermatitis de interfase	7 (24,14%)
• Dermatitis espongíótica	4 (13,79%)
• Dermatitis pustular	3 (10,34%)
• Ampolla subepidérmica por necrosis de queratinocitos	2 (6,90%)
Pacientes de hospitalización	29 (50%)
• Dermatitis perivascular superficial	11 (37,93%)
• Dermatitis de interfase	10 (34,48%)
• Dermatitis espongíótica	8 (27,59%)

Gráfico N°2: Distribución de grupos etarios por décadas

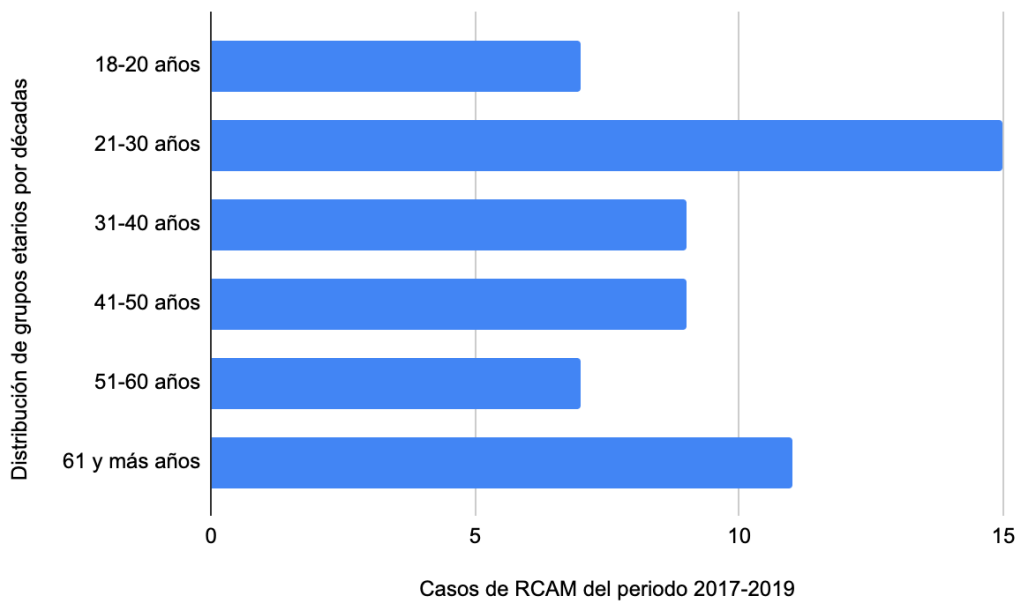


Gráfico N°3: Grupos farmacológicos frecuentemente consumidos en los casos de RCAM del período 2017-2019

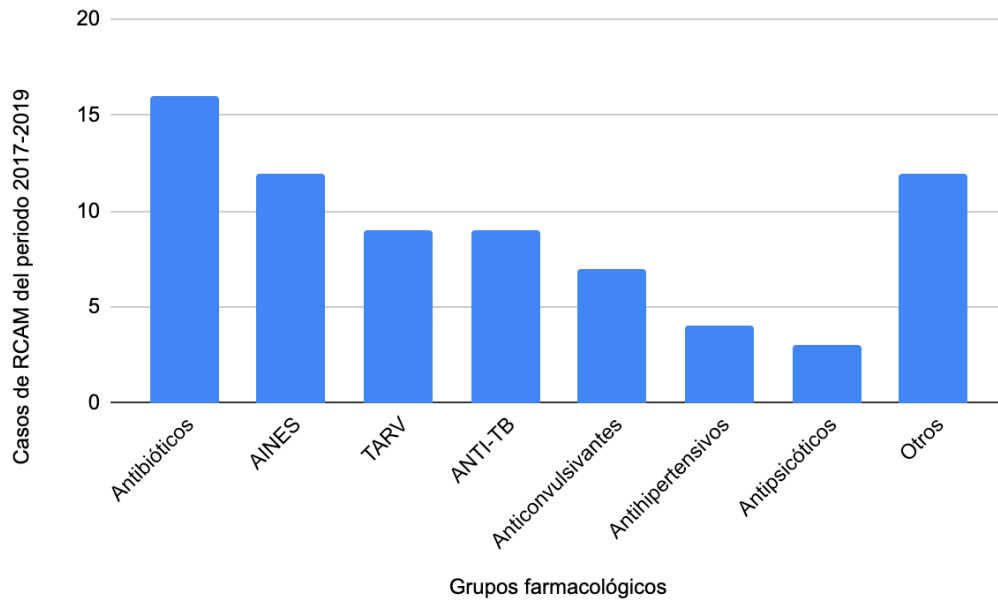


Gráfico N°4: Diagnósticos clínicos de RCAM en pacientes de consulta externa

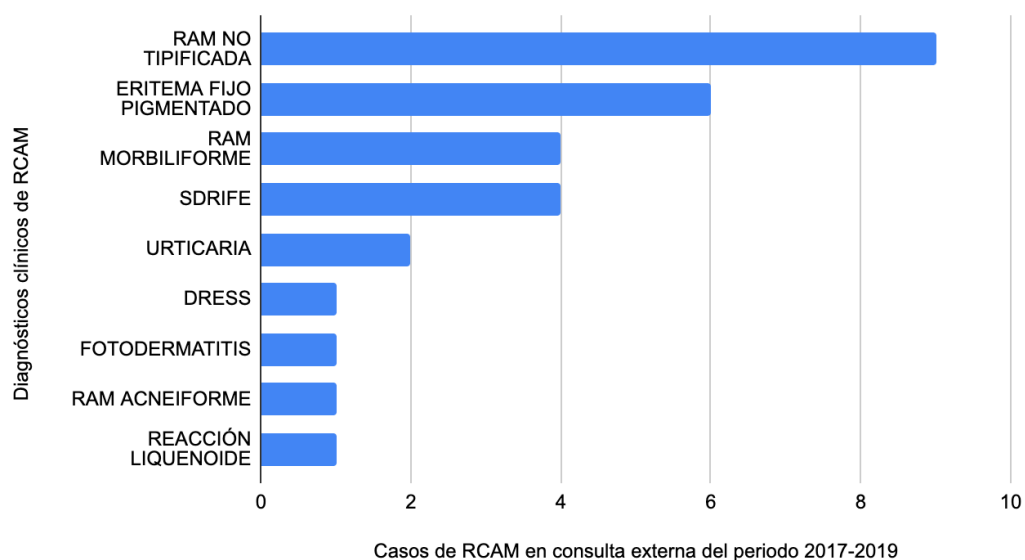


Gráfico N°5: Diagnósticos clínicos de RCAM en pacientes de hospitalización

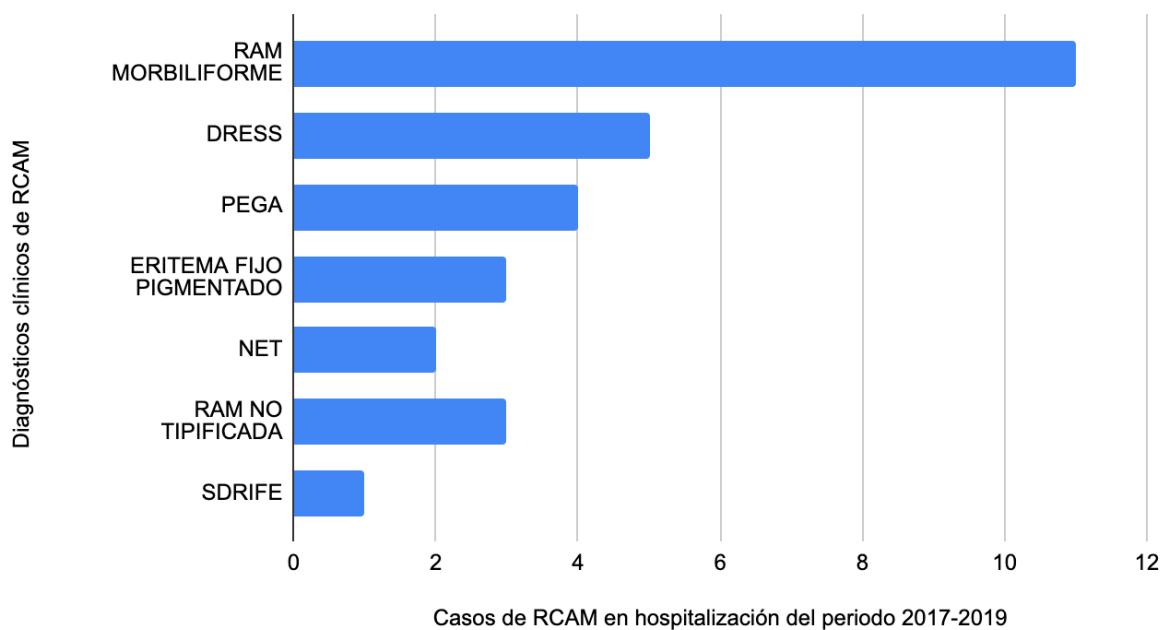


Tabla N°3: Concordancia entre diagnóstico histopatológico y diagnóstico

clínico de los casos de RCAM del período 2017-2019

Diagnóstico histopatológico	N,	N. por Diagnóstico	Diagnóstico (s)	Concordancia Histopatológica
Ampolla subepidérmica por necrosis de queratinocitos	2	2	NET	Sí.
Dermatitis de interfase		6	EFP	Sí.
			RAM	
	14	6	morbiliforme	Sí.
		1	RAM Liquenoide	Sí.
		1	No tipificado	-
Dermatitis de interfase tardía		1	EFP	Sí.
			RAM	
	3	1	morbiliforme	Sí.
		1	No tipificado	-
Dermatitis espongíptica		3	SDRIFE	Sí.
		2	DRESS	Sí.
		2	EFP	Sí.
		1	PEGA	Sí.
	12	1	Acneiforme	Sí.
		1	Fotodermatitis	Sí.
		1	Urticaria	Sí.
		1	No tipificado	-

Dermatitis perivascular superficial

RAM

8 Morbiliforme Sí.

4 DRESS Sí.

24

2 SDRIFE Sí.

1 Urticaria Sí.

9 No tipificados -

Dermatitis pustular

3

3

PEGA

Sí.

Anexos

Anexo 1: Resumen de cuadro clínico e histopatológico de las RCAM más importantes

RCAM	Cuadro clínico	Fármacos asociados	Hallazgos histopatológicos
Rash morbiliforme (maculopapular)	Máculas y pápulas pruriginosas distribuidas de manera simétrica en tronco y extremidades.	-Betalactámicos -Sulfonamidas -Inhibidores de la transcriptasa reversa no nucleósidos. -Anticonvulsivantes.	-Infiltrado linfocítico superficial con eosinófilos y a veces neutrófilos. -Vacuolopatía basal. -Queratinocitos apoptóticos (17).
Urticaria	Habones pruriginosos de varios tamaños.	-Antibióticos. -AINES. -IECAS.	-Edema de la dermis papilar con separación de las fibras de colágeno. -Linfáticos dilatados. -Infiltrado celular mixto inflamatorio perivascular (linfocitos, eosinófilos, neutrófilos y mastocitos) (17).
Eritema fijo pigmentado	Placas redondas u ovoides, aisladas, eritematosas, bien definidas, de color rojo brillante que llegan a ser	-AINES -Antibióticos (tetraciclinas, sulfonamidas) -Metronidazol. -Anticonvulsivantes.	-En las lesiones tempranas: dermatitis de interfase con vasculopatía basal, liquenoide (linfocítica) e infiltrados

	de color violeta oscuro o marrón y con el tiempo desaparecen dejando áreas de pigmentación.	-Anticonceptivos orales. -Quinina, quinidina.	perivasculares(linfocitos, histiocitos, eosinófilos, neutrófilos y mastocitos), incontinencia pigmentaria, queratinocitos apoptóticos, edema en dermis papilar y telangiectasias. -En las lesiones antiguas: hiperplasia epidérmica, hiperqueratosis, hipergranulosis, incontinencia pigmentaria e infiltrado linfocítico perivascular (17).
Pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA)	Pústulas estériles pequeñas y monomorfas distribuidas en tronco y regiones intertriginosas en grandes áreas de eritema edematoso. Asociadas a manifestaciones sistémicas: fiebre, leucocitosis con neutrofilia, enzimas hepáticas elevadas, insuficiencia renal y efusiones pleurales.	-Betalactámicos. -Macrólidos. -Quinolona. -Anticonvulsivantes. -Antagonistas de los canales de calcio (diltiazem).	-Pústulas psoriasiformes. -Edema de la dermis papilar. -Infiltrado mixto perivascular con neutrófilos y algunos eosinófilos.

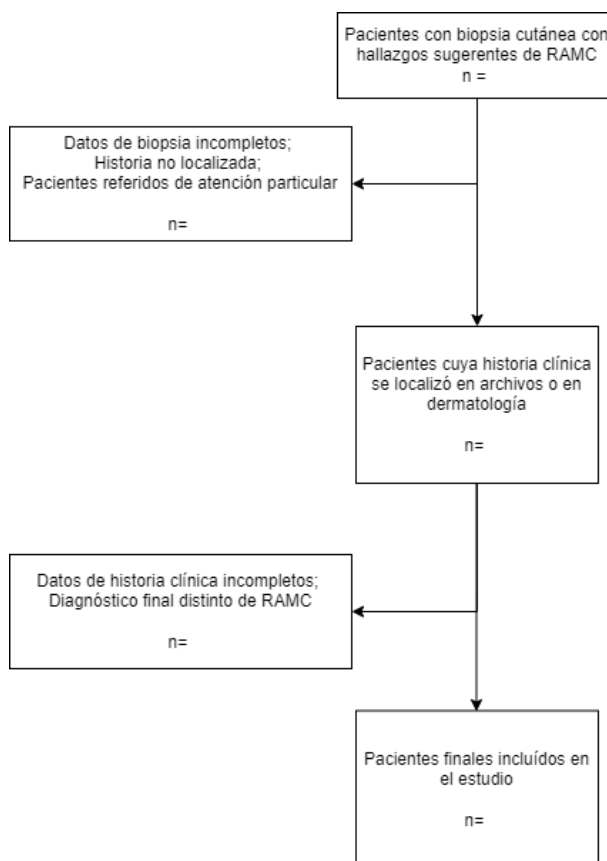
<p>Síndrome de Steven-Johnson; Necrólisis epidérmica tóxica</p>	<p>Lesiones maculares eritematosas que evolucionan a ampollas con signo de Nikolsky y Asboe-Hansen positivos. Compromiso cutáneo generalizado y en mucosas, sobre todo oral, ocular, y genital.</p> <p>Se diferencia clínicamente entre SJS/NET según el porcentaje de área corporal comprometida.</p> <p>Además puede haber fiebre, conjuntivitis, linfadenopatía, hepatitis, citopenias, y colestasis.</p>	<p>-Antibióticos (TMP-SMX) -Anticonvulsivantes -Lamotrigina -Alopurinol -AINES -Drogas para el HIV (ITRNN)</p>	<p>Lesiones tempranas: -Queratinocitos apoptóticos en capas basal y suprabasal inmediatas de la epidermis.</p> <p>Lesiones tardías: -Ampollas subepidérmicas con necrosis confluyente transepidermal con infiltrado perivascular mínimo compuesto por linfocitos.</p>
<p>Síndrome DRESS (Eosinofilia con síntomas sistémicos relacionada a drogas)</p>	<p>Lesiones morbiliformes que luego se vuelven edematosas. Raramente vesicular, pustular, púrpuras, o eritrodermia. Clásicamente edema facial y poco o nada de compromiso de mucosas.</p>	<p>-Antibióticos (TMP-SMX) -Anticonvulsivantes -Lamotrigina -Abacavir -Alopurinol -Antibióticos (dapsona, minociclina) -Drogas para el HIV (ITRNN)</p>	<p>Patrones pueden incluir: -Dermatitis perivascular inflamatoria compuesta por linfocitos -Dermatitis de interfase -Patrón PEGA-like -Patrón eritema multiforme-like</p>

	<p>Cursa con fiebre, linfadenopatías, y hepatitis. Son menos frecuentes nefritis intersticial, miocardiopatía, miositis, y tiroiditis. Clásicamente asociado a eosinofilia periférica y linfocitosis atípica.</p>		
Síndrome de Sweet	<p>Placas eritematosas, dolorosas, en cara y extremidades superiores.</p> <p>Cursa con fiebre y neutrofilia periférica.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Antibióticos (TMP-SMX, minociclina, quinolonas) -AINES -Inmunomoduladores (AZA) -Furosemida -Hidralazina -AINES -Inhibidores de la tirosin kinasa -Ácido trans-retinóico 	<ul style="list-style-type: none"> -Epidermis con pústulas subcorneales, espongiosis, y ocasionalmente degeneración reticular -Infiltrado neutrofílico nodular y perivascular sin evidencia de vasculitis, ocasionalmente con vasculitis leucocitoclástica sin necrosis fibrinoide. -Ocasionalmente paniculitis septal o lobar asociada.
Exantema intertriginoso y	Eritema bien demarcado y simétrico en la región	-Antibióticos (beta-lactámicos, clindamicina,	-Infiltrado perivascular superficial a predominio

flexural simétrico relacionado a drogas (SDRIFE)	anogenital y al menos una otra región flexural.	metronidazol, terbinafina) -Bloqueadores H2 -Bisfosfonatos -Oxicodona -Paracetamol	mononuclear. -Ocasionalmente pústulas subcorneales, ampollas subepidérmicas, o queratinocitos necróticos (10).
--	--	--	---

Elaborado por los autores con referencia a Hussein (3), Kaswala (14), y Bologna (42).

Anexo 2: Flujograma de selección de historias clínicas



Elaborado por los autores utilizando el aplicativo web <https://app.diagrams.net/>

Anexo 3: Instrumento de recolección de datos en Google Forms

Instrumento de recolección de datos - Características clínicas e histopatológicas de reacciones cutáneas adversas a medicamentos en pacientes adultos del HNCH en el periodo 2017-2019

Se utilizará este Google Forms para ingresar de manera rápida los datos clínico-patológicos de las historias clínicas que encontremos. Cada pregunta hace alusión a una variable del estudio, salvo la primera, que es para identificar las historias clínicas en base a un código alfa numérico.

Identificador de HC (INICIAL-AÑO DE INGRESO-NUMERO DE HC QUE VEMOS DE ESE AÑO)... *

Ej: A-2015-1

Texto de respuesta corta

Edad numérica (redondeada al año más cercano en términos de meses) *

Texto de respuesta corta

Anexo 4: Google Sheets con los datos, registrados con Google Forms

Instrumento de recolección de datos - ¿Cuáles son las características clínicas e histopatológicas de RAM cutáneos en pacientes adultos hospitalizados del H...
 Archivo Editar Ver Insertar Formato Datos Herramientas Formulario Complementos Ayuda Última modificación hace unos segundos

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	
Marca tiempo	Identificador de HC (I	Edad numérica (redond	Sexo del paciente	Tipo de lesión (o lesión	Área(s) del cuerpo afec	Tiempo de latencia (co	Diagnóstico final de RC	Diagnóstico histopatol	Pollifarmacia (mayor o	Comorbilidades relevantes																	
3/07/2021 18: A-2016-1			40 Femenino	Ampolla	Mucosa oral, Tronco o C	6 horas	Síndrome de Stevens-Jo	Dermatitis de interfase: L Si		HTA, VIH																	
4/07/2021 18: A-2016-2			40 Femenino	Ampolla	Mucosa oral, Tronco o C	7 horas	Síndrome de Stevens-Jo	Dermatitis de interfase: L Si		HTA, VIH																	
5/07/2021 18: A-2016-3			40 Femenino	Ampolla	Mucosa oral, Tronco o C	8 horas	Síndrome de Stevens-Jo	Dermatitis de interfase: L Si		HTA, VIH																	
6/07/2021 18: A-2016-4			40 Femenino	Ampolla	Mucosa oral, Tronco o C	9 horas	Síndrome de Stevens-Jo	Dermatitis de interfase: L Si		HTA, VIH																	
7/07/2021 18: A-2016-5			40 Femenino	Ampolla	Mucosa oral, Tronco o C	10 horas	Síndrome de Stevens-Jo	Dermatitis de interfase: L Si		HTA, VIH																	
8/07/2021 18: A-2016-6			40 Femenino	Ampolla	Mucosa oral, Tronco o C	11 horas	Síndrome de Stevens-Jo	Dermatitis de interfase: L Si		HTA, VIH																	
9/07/2021 18: A-2016-7			40 Femenino	Ampolla	Mucosa oral, Tronco o C	12 horas	Síndrome de Stevens-Jo	Dermatitis de interfase: L Si		HTA, VIH																	
10/07/2021 18: A-2016-8			40 Femenino	Ampolla	Mucosa oral, Tronco o C	13 horas	Síndrome de Stevens-Jo	Dermatitis de interfase: L Si		HTA, VIH																	
11/07/2021 18: A-2016-9			40 Femenino	Ampolla	Mucosa oral, Tronco o C	14 horas	Síndrome de Stevens-Jo	Dermatitis de interfase: L Si		HTA, VIH																	
12/07/2021 18: A-2016-10			40 Femenino	Ampolla	Mucosa oral, Tronco o C	15 horas	Síndrome de Stevens-Jo	Dermatitis de interfase: L Si		HTA, VIH																	
13/07/2021 18: A-2016-11			40 Femenino	Ampolla	Mucosa oral, Tronco o C	16 horas	Síndrome de Stevens-Jo	Dermatitis de interfase: L Si		HTA, VIH																	
14/07/2021 18: A-2016-12			40 Femenino	Ampolla	Mucosa oral, Tronco o C	17 horas	Síndrome de Stevens-Jo	Dermatitis de interfase: L Si		HTA, VIH																	
15/07/2021 18: A-2016-13			40 Femenino	Ampolla	Mucosa oral, Tronco o C	18 horas	Síndrome de Stevens-Jo	Dermatitis de interfase: L Si		HTA, VIH																	
16/07/2021 18: A-2016-14			40 Femenino	Ampolla	Mucosa oral, Tronco o C	19 horas	Síndrome de Stevens-Jo	Dermatitis de interfase: L Si		HTA, VIH																	
17/07/2021 18: A-2016-15			40 Femenino	Ampolla	Mucosa oral, Tronco o C	20 horas	Síndrome de Stevens-Jo	Dermatitis de interfase: L Si		HTA, VIH																	
18/07/2021 18: A-2016-16			40 Femenino	Ampolla	Mucosa oral, Tronco o C	21 horas	Síndrome de Stevens-Jo	Dermatitis de interfase: L Si		HTA, VIH																	
19/07/2021 18: A-2016-17			40 Femenino	Ampolla	Mucosa oral, Tronco o C	22 horas	Síndrome de Stevens-Jo	Dermatitis de interfase: L Si		HTA, VIH																	
20/07/2021 18: A-2016-18			40 Femenino	Ampolla	Mucosa oral, Tronco o C	23 horas	Síndrome de Stevens-Jo	Dermatitis de interfase: L Si		HTA, VIH																	
21/07/2021 18: A-2016-19			40 Femenino	Ampolla	Mucosa oral, Tronco o C	24 horas	Síndrome de Stevens-Jo	Dermatitis de interfase: L Si		HTA, VIH																	
22/07/2021 18: A-2016-20			40 Femenino	Ampolla	Mucosa oral, Tronco o C	25 horas	Síndrome de Stevens-Jo	Dermatitis de interfase: L Si		HTA, VIH																	