

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA  
UNAN-LEÓN  
FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS  
ESCUELA DE FARMACIA**



**Tesis para optar al Título de Licenciadas Químico-Farmacéuticas**

**Dermatosis producidas por medicamentos en pacientes ingresados al  
servicio de Medicina Interna del H.E.O.D.R.A Noviembre-Diciembre  
del 2007.**

**Autoras:**

*Br. Yohania Del Socorro Cáliz Martínez.*

*Br. Paula Cristina Castillo.*

*Br. Oglazela Susana Centeno Cano.*

**Tutor y Asesor Metodológico:**

*Dr. Byron Josué Muñoz Antón.*

Profesor Titular de Farmacología Clínica.

Facultad de Ciencias Médicas.

**"A la Libertad por la Universidad".**

## RESUMEN

### ***Dermatosis producidas por medicamentos en pacientes ingresados al servicio de Medicina Interna del H.E.O.D.R.A Noviembre-Diciembre del 2007.***

Cáliz Martínez, J.; Castillo, P.; Centeno Cano, O.; Muñoz Antón, B. J.

Palabras claves: reacción adversa dérmica, reacción adversa cutánea, reacciones medicamentosas, dermatosis, dermatología, medicamentos, erupciones por droga.

En el presente estudio se determinó la frecuencia de las principales dermatosis inducidas por medicamentos en pacientes ingresados al servicio de Medicina Interna en el HEODRA; clasificándolas de acuerdo a algoritmo de Karch y Lasagna en base a sus características clínicas y gravedad de las lesiones e identificando en lo posible el medicamento causal y el origen de la prescripción respecto a su indicación y prescriptor.

La investigación se clasificó según la farmacoepidemiología como una investigación de análisis de estadísticas vitales, el cual registra datos de morbimortalidad de acuerdo a la presencia de efectos indeseables agudos o subagudos relacionados con la administración de un medicamento, a través de una ficha de recolección de datos en base a las hojas de evolución de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión. Así mismo, se caracteriza por ser un estudio de series de casos.

Los pacientes ingresados fueron en su mayoría del sexo masculino entre las edades de 30 a 44 años ingresados principalmente por Neumonía Adquirida en la Comunidad. La frecuencia de la dermatosis fue de un 11% del total de prescripciones efectuadas (7 casos), siendo en su mayoría pacientes femeninos entre 45-59 años. La relación de causalidad según el Algoritmo de Karch y Lasagna pudo clasificar las dermatosis como probables ya que estos efectos no pudieron ser explicados por las características propias de la enfermedad; así mismo, estas reacciones pudieron clasificarse como de tipo B no predecibles por su carácter inmunoalérgico y probablemente idiosincrásico, caracterizándose por ser maculares, papulares y eritematosas; clasificándose de esta manera como erupciones exantemáticas y síndrome de hipersensibilidad. Según sus características clínicas se clasificaron como efectos adversos de moderado a severo.

Los medicamentos implicados con mayor frecuencia fueron los antibióticos y los de uso general para aliviar alguna sintomatología de paciente, prescritos en su mayoría por médicos residentes e internos del Hospital Escuela de León.

Se recomienda continuar a través de esta propuesta con estudios relacionados con la identificación de este tipo de reacciones adversas a los medicamentos para determinar la frecuencia real de las mismas.



Ref.:

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA  
LEÓN, NICARAGUA, C.A.

### Opinión del tutor

El suscrito profesor titular de farmacología considera que el trabajo monográfico titulado: ***“Dermatosis producidas por medicamentos en pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna en el H.E.O.D.R.A. durante el periodo de Noviembre a Diciembre del 2007”***.

Realizado por: Br. Johania del Socorro Cálix Martínez.

Br. Paula Cristina Castillo.

Br. Oglazela Susana Centeno Cano.

Ha cumplido con los requisitos necesarios para ser sometido a consideración del tribunal examinador que la Facultad de Ciencias Químicas considere, y ser defendido suficientemente por las sustentantes.

Las investigadoras durante la realización de este trabajo, demostraron suficiente capacidad científica, disciplina y responsabilidad.

Los resultados y conclusión a las que llegan las autoras puede ser de utilidad como un elemento referencial en la realización y ejecución del sistema de farmacovigilancia tanto a nivel de atención primaria como secundaria, a su vez contribuir con datos farmacoepidemiológicos en un área tan sensible como es la evaluación de uso de medicamentos.

---

Dr. Byron Josué Muñoz Antón  
Tutor de investigación

## **DEDICATORIA**

A Dios, nuestro creador, dador de vida y sabiduría.

A mis padres, Exequiel Cálix Morazán y Beneranda Martínez Espinal por ser el principal pilar en mi formación personal ya que gracias a su apoyo incondicional y sacrificio han permitido que culmine esta meta.

A mi tía, Gloria María Cálix Morazán que siempre ha estado a mi lado cuando más la necesitaba.

A mis dos hermanos, Eris Ramón Cálix Martínez y Lucía Lisseth Cálix Martínez y a mis amigos que me han brindado su cariño y han estado pendientes en cada etapa de mi vida.

*Yohania del Socorro Cálix Martínez.*

## **DEDICATORIA**

A Dios, por ser mi luz y guía y por haberme llenado de fortaleza y sabiduría para emprender este largo camino que hoy estoy culminando.

A mi madre, María Cristina Castillo por ser la mujer más linda de este mundo, y la persona más importante de mi vida que con su amor infinito y su apoyo incondicional tanto económico como moral me ha apoyado a lo largo de mi vida.

A mi tía, a quien considero como una segunda madre, Alejandra Jarquín, y a mi prima, Mercedes Jarquín a quienes quiero y agradezco por ser tan especial conmigo en todo este trayecto, y que con mucho sacrificio me han ayudado a llegar hasta donde estoy ahora.

A mis primos: Diana, Darling, Mario, Armando; y tíos: Maritza, Manuel, Patricia, por creer siempre en mí y apoyarme en todo proyecto que emprendía.

A mis amigos y amigas y demás personas, por darme cada día palabras de aliento para salir adelante con todas mis metas.

*Paula Cristina Castillo.*

## **DEDICATORIA**

A Dios, por haberme regalado el don de la vida y darme la familia y amistades que tengo, por ser Él mi soporte y fortaleza para cumplir mis metas.

A mi madre, Rosa E. Cano Martínez, por ser ella la persona que más me ha ayudado en cada etapa de mi vida y por estar siempre a mi lado.

A mi hermano, Eddy A. Salgado Cano por ofrecerme su apoyo y afecto. A mi sobrinito, Eddy Salgado Balmaceda, por ser tan lindo conmigo y por su cariño incondicional.

A mis abuelos, Rosa Susana Martínez Vargas y Julio Cano Flores por ser la fuente moral y de sabiduría que supieron corregir mis errores y ayudaron a mi formación.

A mi novio, Lenin Castillo, por darme su comprensión y amor, por toda la ayuda que ha sabido brindarme a lo largo de este tiempo juntos.

A mis amigas y amigos, por estar conmigo y compartir buenos y malos momentos de mi vida.

*Oglazela Susana Centeno Cano.*

## **AGRADECIMIENTO**

A Dios, por ser nuestro guía a lo largo de nuestra vida y por darnos sabiduría para culminar satisfactoriamente este trabajo monográfico.

A nuestros padres, por darnos su apoyo incondicional en todo momento y animarnos para seguir adelante.

Especialmente a nuestro tutor y asesor metodológico, Dr. Byron Muñoz, por brindarnos sus conocimientos, tiempo y apoyo constante en la realización de nuestro trabajo.

A los médicos residentes, Dr. Palacios y Dr. Soto, por ayudarnos desinteresadamente en la recolección de los datos.

A los pacientes quienes se mostraron accesibles a brindarnos información sobre sus patologías. A todas aquellas personas que de una u otra manera nos ayudaron en la realización del presente trabajo.

## Índice

<b>CONTENIDO</b>	<b>PÁGINA</b>
<b>I.</b> Introducción.....	1
<b>II.</b> Antecedentes.....	3
<b>III.</b> Justificación.....	5
<b>IV.</b> Planteamiento del problema.....	7
<b>V.</b> Objetivos.....	8
<b>VI.</b> Marco Teórico.....	9
<b>VII.</b> Material y Método.....	36
<b>VIII.</b> Resultados.....	42
<b>IX.</b> Discusión.....	51
<b>X.</b> Conclusiones.....	59
<b>XI.</b> Recomendaciones.....	60
<b>VIII.</b> Bibliografía.....	61
<b>IX.</b> Anexos.....	64

## I. INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia de la humanidad se han utilizado medicinas de origen animal o vegetal para prevenir y curar las enfermedades. La búsqueda de sustancias para combatir las enfermedades y para modificar el humor y el estado de conciencia ha sido tan prioritaria como la búsqueda de víveres y refugio. Varias medicinas de origen animal o vegetal son aún muy preciadas. Sin embargo, la mayor parte de los fármacos que se utilizan en la medicina moderna son el resultado de los adelantos logrados a partir de la Segunda Guerra Mundial en el campo de la química orgánica sintética y de la biotecnología.<sup>(1)</sup>

Un fármaco (medicamento) es cualquier sustancia, diferente de un alimento o un artefacto, que se utiliza para el diagnóstico, el alivio, el tratamiento y la curación de las enfermedades, así como para la prevención de las mismas. Otras aplicaciones afectan a la estructura o al funcionamiento del organismo. Si bien esta definición es importante desde el punto de vista legal, no lo es tanto para las necesidades corrientes. Una definición simple pero útil de un fármaco es cualquier producto químico que afecte al organismo y a su funcionamiento.<sup>(1)</sup>

El objetivo de la terapia con fármacos es alcanzar determinados logros terapéuticos que mejoren la calidad de vida del paciente y le garanticen riesgos mínimos.<sup>(2)</sup> Existen riesgos inherentes a la terapia con fármacos, tanto conocidos como desconocidos, asociados con el uso terapéutico de medicamentos prescritos y no prescritos.<sup>(3)</sup>

Los efectos nocivos causados por medicamentos pueden corresponder a motivaciones intencionales como suicidios, adicciones, etc., y a motivaciones no intencionales como accidentes, errores de medicación (EM) o reacciones adversas a medicamentos (RAM). Los dos últimos grupos mencionados, EM y RAM, se incluyen entre los Eventos Adversos a Medicamentos (EAM).<sup>(4)</sup>

Las reacciones adversas se definen como cualquier efecto perjudicial o indeseado que se presente tras la administración de la dosis usualmente empleada en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad. Se excluye de esta manera, a las sobredosis absolutas o relativas, intentos de suicidios, etc.<sup>(5)</sup>

Las RAM son consideradas uno de los principales problemas de la terapia con medicamentos. Están asociadas a morbilidad, mortalidad, disminución del cumplimiento, al éxito de la terapia así como también directa o indirectamente a un gran costo médico.<sup>(6-8)</sup>

La amplia introducción de una gran cantidad de medicamentos en la práctica médica ha traído como consecuencia la aparición de innumerables reacciones adversas que constituyen un problema en la actualidad. Esto es debido al incremento de la complejidad de los medicamentos utilizados actualmente, los cuales tienen una mayor potencialidad terapéutica pero también un mayor riesgo de producir efectos secundarios. Muchos factores influyen sobre el potencial alérgico de un medicamento: dosificación, combinación medicamentosa y otros. Es probable que la administración tópica produzca más sensibilización que la oral o parenteral.<sup>(9)</sup>

Las reacciones adversas a medicamentos en su gravedad pueden variar desde una dermatosis de contacto localizada hasta síndromes que pueden llevar al paciente a la muerte o producir graves secuelas que lo invalidan por un tiempo prolongado, en cuyo caso representan además un problema económico por los gastos directos relacionados con el costo de la hospitalización y la asistencia médica, que pueden ser considerables.<sup>(10)</sup>

Las reacciones cutáneas por medicamentos son aquellas erupciones en piel o mucosas producidas por un fármaco administrado por vía oral, parenteral o tópica tales como: la urticaria, dermatitis, eritemas, sinergia alérgica, necrólisis tóxica epidérmica, entre otros.<sup>(11)</sup>

## II. ANTECEDENTES

Las reacciones adversas a medicamentos son comunes, sin embargo se dispone de escasa información integral sobre éstas. La información disponible proviene inicialmente de estudios preclínicos, sin embargo, cuando se obtiene mayor información de un medicamento es en la postcomercialización, a través de sistemas de farmacovigilancia, estudios epidemiológicos (cohorte, casos y controles), vigilancia intensiva de pacientes hospitalizados, entre otros.

Se hizo una revisión de diferentes bases de datos entre estas Pub Med – MEDLINE, The New England Journal of Medicine, The Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology, Arch of dermatology, Sistema Español de Farmacovigilancia encontrando los siguientes estudios:

Kuokkanen, estudió una serie de 464 casos (135 varones y 329 mujeres) en la universidad de Tunku, Finlandia desde 1966 a 1970. Las morfologías más comunes fueron clasificadas como exantemáticas (46%), urticaria y angioedema (23%), erupciones fijas por medicamentos (10%), eritema multiforme (5.4%) y Síndrome de Stevens Johnson (4%), dermatitis exfoliativa (4%) y erupciones fotosensibles (3 %). Hubo 7 casos de anafilaxia, 6 de necrólisis epidérmica tóxica y 2 fallecieron. Las erupciones fueron atribuidas a más de 50 medicamentos. Los más comunes fueron: sulfamidas y antibióticos derivados de penicilinas.<sup>(12)</sup>

Un estudio finlandés (1986-1990) comunicó 135 casos consecutivos y los comparó con estudios anteriores provenientes del mismo departamento. Los patrones morfológicos más frecuentes fueron cuadros eczematosos (39%), urticaria y angioedema (27%), erupción fija a medicamentos (16%), eritema multiforme (5,4%) y otras manifestaciones (18%).<sup>(13)</sup>

La Organización Mundial de la Salud en un estudio realizado en 1999 señala que 1 de cada 20 pacientes que ingresan en los hospitales tiene como causa de su ingreso una reacción producida por uno o más medicamentos; igualmente expresa que 1 de cada 5 pacientes ingresados en los hospitales presenta algún tipo de reacción a los medicamentos que se le administran como parte de su tratamiento.<sup>(14)</sup>

En el Centro Nacional de Dermatología “Dr. Francisco J. Gómez U.”, Managua, Nicaragua; Se efectuó un estudio de Agosto 2000 a Enero 2001 cuyo objetivo principal era identificar y caracterizar las manifestaciones dermatológicas sospechosas de ser reacciones adversas a medicamentos, se estudiaron 42 pacientes encontrando que el sexo femenino fue el más afectado (79%), los grupos etarios más afectados fueron de 0-15 años y de 16-30 años, las manifestaciones cutáneas más frecuentes fueron el eritema pigmentado fijo y los exantemas maculopapulares. Los medicamentos más comúnmente asociados con reacciones adversas cutáneas fueron los antimicrobianos, sobre todo sulfamidas, y los AINES. La mayoría de los medicamentos fueron prescritos y todos se administraron a dosis terapéuticas. La fuerza de la relación de causalidad fue en su mayoría de probabilidad.<sup>(12)</sup>

Como puede observarse, los datos de efectos adversos de tipo dermatológicos son escasos, por un lado la cultura de no reportar casos sospechosos o verificados, la dificultad de diagnosticar los efectos adversos y la ausencia de un sistema de farmacovigilancia a nivel local podrían explicar en parte la ausencia de este tipo de estudios. En León se reporta un estudio de Diciembre de 2006 a Febrero de 2007 cuyo objetivo fue determinar la frecuencia de las dermatosis inducidas por medicamentos en pacientes pediátricos ingresados al Hospital de León, reportando que la relación de causalidad según el algoritmo de Kart y Lasagna predominante para los efectos adversos reportados fue bajo la categoría de probable, así mismo estas reacciones se pudieron clasificar como tipo B, no predecibles, caracterizándose por ser maculares, papulares y eritematosas.

### III. JUSTIFICACIÓN

Las reacciones adversas a medicamentos en su gravedad pueden variar desde una dermatosis de contacto localizada hasta síndromes que pueden llevar a la muerte o producir graves secuelas que lo invalidan por un tiempo prolongado, en cuyo caso representan además un problema económico por los gastos directos relacionados con el costo de la hospitalización y la asistencia médica, que pueden ser considerables.

En el ejercicio clínico de la medicina, las reacciones adversas a medicamentos permanentemente se deben tener en cuenta entre la gama de diagnósticos diferenciales. Su amplia expresión clínica la hacen un grupo de patologías de difícil diagnóstico que requiere el conocimiento de la farmacocinética y de la farmacodinamia de los medicamentos, como sus interacciones metabólicas y los probables mecanismos fisiopatogénicos que llevan a las variadas manifestaciones clínicas.

La piel es un órgano directamente implicado en los procesos de farmacocinética y farmacodinamia, razón por la cual es capaz de expresar múltiples reacciones clínicas en respuesta a los diferentes estímulos medicamentosos. Se considera que del total de reacciones adversas por medicamentos, la piel se afecta aproximadamente en 25 a 30% y que ocurren en 3% de los pacientes hospitalizados.

Aunque algunas reacciones dérmicas rara vez ponen en riesgo la vida, representan una morbilidad importante y el incremento de un impacto por el desfiguramiento cosmético y el estrés psicológico derivado de éste, al hacerse visible en la piel, la cual es una expresión concreta de la relación entre el mundo interno y el externo por lo que se puede decir que a nivel físico y emocional estas reacciones adversas dérmicas le provocan traumas al paciente en particular así como complicaciones directa o indirectamente en las relaciones personales o con su entorno en general.

A pesar de la frecuencia de las RAM dérmicas, tanto en el hospital escuela de León (HEODRA) como en los diferentes centros hospitalarios de Nicaragua, existen pocos datos que las documenten debido a problemas relacionados con la falta de un sistema regular de farmacovigilancia, la escasa notificación de las mismas por los pacientes o por el personal de salud, el difícil diagnóstico de las reacciones al no existir una prueba que las identifique

rápidamente y a veces a que los eventos clínicos adversos no se pueden distinguir de los síntomas de la enfermedad subyacente. Todo lo anterior dificulta la identificación y no permite determinar el grado de incidencia y gravedad de las mismas.

Por todo lo antes expuesto, con la realización del presente trabajo monográfico se pretende obtener resultados que contribuyan a identificar los medicamentos con mayor nivel de implicancia en el medio y proporcionar elementos farmacológicos y clínicos que refuercen el diagnóstico precoz de este tipo de reacciones con la finalidad de prevenir en lo posible este problema de salud.

#### **IV. Planteamiento del problema:**

¿Cuáles son las reacciones adversas tipo dermatosis relacionadas a los medicamentos empleados en los pacientes ingresados en el servicio de Medicina Interna durante los meses de Noviembre a Diciembre del 2007?

## V. OBJETIVOS

### **GENERAL:**

- Determinar las reacciones dérmicas sospechosas de ser inducidas por medicamentos en los pacientes ingresados al servicio de medicina interna del HEODRA durante los meses de Noviembre a Diciembre del 2007.

### **ESPECIFICOS:**

1. Caracterizar a los pacientes según la edad y sexo.
2. Clasificar la dermatosis inducida por medicamentos según características clínicas de ésta y gravedad de lesión.
3. Identificar en lo posible el medicamento implicado como agente causal de la dermatosis.
4. Conocer el origen de la prescripción del medicamento respecto a su indicación y prescriptor.

## VI. MARCO TEÓRICO

### 6.1. DEFINICIÓN

Una reacción adversa producida por un medicamento se define como “cualquier efecto perjudicial o indeseado que se presenta tras la administración de las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o el tratamiento de enfermedades”.<sup>(15, 16)</sup>

Una reacción adversa cutánea causada por una droga se define como cualquier cambio indeseable en la estructura o función de la piel, sus anexos o membranas mucosas inducidas por la administración de un medicamento ya sea por vía tópica, oral o parenteral.<sup>(15, 17, 18, 19)</sup>

En forma convencional las reacciones cutáneas adversas provocadas por la aplicación tópica de un medicamento son abordadas como una forma de dermatitis por contacto, más que como una farmacodermia.<sup>(17)</sup>

### 6.2. EPIDEMIOLOGÍA

Dentro de las reacciones adversas causadas por medicamentos, las manifestaciones cutáneo-mucosas representan el efecto adverso más frecuente presentándose entre el 25 y 30%.<sup>(17)</sup> Afectan al 2 – 3 % de pacientes hospitalizados.<sup>(12, 16, 18,19)</sup>

Aunque es indudable que las reacciones adversas cutáneas constituyen un problema muy común, se desconoce su frecuencia real ya que existen una serie de limitaciones metodológicas y en materia de administración de servicios de salud que hacen poco confiable la información sobre su incidencia, severidad y sus efectos últimos sobre la salud.<sup>(13, 17)</sup> Un problema adicional en la medición de su incidencia es la definición operativa de los casos especialmente por las dificultades para demostrar una relación de causa- efecto.<sup>(17)</sup>

Estas reacciones afectan a todas las razas, predominan en mujeres (con proporción 2:1) y de los 21 a 30 años de edad. Se ha observado un incremento en pacientes con infección por VIH. La mortalidad aproximada es de 1.8%. Los cuadros clínicos que se observan más a menudo son eritema pigmentado fijo y las erupciones morbiliformes. Los fármacos que suelen originarlas son: Penicilina, Ampicilina, Sulfamidas, Ácido Acetilsalicílico y Antiinflamatorios No Esteroides como el Piroxicam.<sup>(12, 20)</sup>

Muchos compuestos pueden producir el mismo tipo de lesiones y un solo compuesto, varios tipos de reacción en individuos distintos o en el mismo en épocas diferentes.<sup>(12, 19, 20)</sup> Sin embargo, la susceptibilidad para presentar una reacción adversa cutánea a medicamentos está determinada por diferentes factores de riesgo, la mayoría de estos son inherentes a los individuos expuestos:

**6.2.1. EDAD:** Las reacciones adversas a medicamentos son raras en infantes y niños, los pacientes mayores son más susceptibles especialmente aquellos mayores de 65 años en virtud de factores como polifarmacia, cambios asociados en la farmacocinética o farmacodinamia, alteración de la homeostasis, múltiples patologías y el uso de drogas con estrecho margen terapéutico.

**6.2.2. SEXO:** Las reacciones adversas cutáneas son más frecuentes en mujeres.

**6.2.3. ENFERMEDADES PRE-EXISTENTES:**

- La presencia de mononucleosis infecciosa aumenta el riesgo de hipersensibilidad a erupción cutánea por ampicilina o sus análogos. Hasta un 58% de los pacientes con esta enfermedad presentan exantemas por el uso de estos fármacos.
- El virus de inmunodeficiencia humana (VIH) aumenta la propensión a erupción por sulfonamidas que se presentan en el 20% de los pacientes.
- La función hepática y renal alterada aumenta el riesgo de desarrollar erupciones por medicamentos principalmente cuando estos se eliminan predominantemente por vía renal.

**6.2.4. PREDISPOSICIÓN GENÉTICA:** Los factores genéticos y constitucionales son importantes en las reacciones medicamentosas. Los individuos con historia personal de reacciones adversas medicamentosas tienen un riesgo de 14% comparados con el 1.2% para aquellos con historia negativa. Esto guarda relación con defectos metabólicos.

**6.2.5. MÚLTIPLES FÁRMACOS:** El uso de múltiples medicamentos está asociado con una incidencia más elevada de reacciones medicamentosas.<sup>(13, 16, 17)</sup>

### 6.3. CLASIFICACIONES DE LAS RAM

Las RAM pueden clasificarse en 5 grupos integrando conceptos químicos, farmacológicos y clínicos<sup>(21)</sup>

<b>Tipo A (aumentados)</b>	Reacciones que son predecibles por el efecto farmacológico, a menudo se presentan como una exageración de los efectos farmacológicos de una droga. Hay relación dosis-efecto.
<b>Tipo B (bizarre)</b>	No son predecibles desde los conocimientos básicos de la droga y no hay una relación dosis-respuesta.
<b>Tipo C (químicas)</b>	Reacciones cuyas características biológicas pueden ser predichas o racionalizadas en términos de estructura química.
<b>Tipo D (retardadas)</b>	Incluye carcinogenicidad y teratogenicidad.
<b>Tipo E (finalizado tratamiento)</b>	Ocurre luego de la supresión de la droga.

Las reacciones de tipo A forman parte del 80% de las RAM, son predecibles por el conocimiento farmacológico del medicamento. Hay una relación simple entre dosis - respuesta, y pueden ser evitadas con la suspensión o reducción de la dosis, raramente ponen en peligro la vida. Son reacciones predecibles ya sea en los estadios preclínicos y clínicos del desarrollo de la droga. Las reacciones de tipo A no son solamente predecibles, sino evitables. Son debidas a un efecto exagerado (aumentado), pero en general dentro del espectro de acciones del fármaco. Su intensidad está en relación directa con la dosis administrada, siendo su tratamiento, junto a medidas sintomáticas en los casos graves, el ajuste posológico correcto. Como típicos ejemplos de esta clase se puede citar la hipoglicemia producida por fármacos antidiabéticos, o la somnolencia a que pueden dar lugar las Benzodiazepinas cuando se prescriben como ansiolíticos.

Las reacciones de tipo B no pueden predecirse durante la fase preclínica o clínica temprana del desarrollo de la droga. Aunque son menos comunes que las de tipo A, son usualmente más serias y pueden poner en riesgo la vida. No muestran relación con la dosis. Muchos pacientes pueden tolerar dosis muy altas, mientras que en otros muestran sensibilidad a dosis pequeñas. No obstante, la dosis puede dar un importante resultado en individuos sensibles, dado que a muy bajas dosis puede producir tolerancia, y de este modo prevenir riesgos de toxicidad seria. Un ejemplo estaría dado por la Lamotrigina.<sup>(22)</sup> Las reacciones de tipo B son dependientes del huésped y, son poco comunes, y por lo tanto se las llama también idiosincráticas. La definición del término idiosincrático se refiere que estaría presente una susceptibilidad genéticamente determinada a este tipo de reacciones o a otras causas desconocidas. Es esencial para entender la naturaleza idiosincrática de la reacción a una droga la investigación de la biología del paciente así como también la farmacología y la clínica de la droga. Muchas de las reacciones de tipo B debido a la evolución y presentación clínica estaría presente un componente inmunológico<sup>(8)</sup> aunque no siempre es posible demostrarlo. La reacción de hipersensibilidad involucra linfocitos T. Aunque todo el enfoque de las reacciones idiosincráticas está en la etiología inmunológica deben ser considerados otros mecanismos como un anormal metabolismo de la droga, metabolitos intermediarios anormales, anormalidad en los receptores de función, etc. La alergia a las drogas es un gran problema en la clínica y durante el desarrollo de la droga. No es posible predecir el potencial de un nuevo químico para producir una reacción alérgica (hipersensibilidad) en pacientes en los desarrollos preclínicos. Esas reacciones adversas, por su naturaleza idiosincrática, sólo aparecen una vez que la droga obtiene su licencia, ya que el número reducido de pacientes incluidos en los estudios clínicos hacen muy difícil que aparezcan en esta instancia.

Las reacciones de tipo C son aquellas que pueden ser predichas por la estructura química de la droga o más comúnmente por su metabolito. Por ejemplo, el Paracetamol mediante su metabolito químicamente reactivo N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI) quien es responsable de la hepatotoxicidad observada cuando la droga es tomada en sobredosis.<sup>(23, 24)</sup>

Las reacciones de tipo D se definen como reacciones a largo tiempo como carcinogenicidad y teratogenicidad. Estas reacciones son vigiladas exhaustivamente durante el desarrollo y la licencia de una nueva droga. Consecuentemente se ha desarrollado una gran batería de

sistemas de test preclínicos para incrementar los conocimientos de la biología molecular de la carcinogenicidad genotóxica y no genotóxica.

En las reacciones de tipo E están definidas aquellas reacciones que se desarrollan finalizado el tratamiento, tienen bases farmacológicas que usualmente envuelven alguna forma en que el receptor se adapta durante la exposición crónica. Un ejemplo de esto es la reacción por supresión de la Paroxetina.

### 6.3.1. REACCIONES ADVERSAS TIPO A Y B

En el año de 1991, **RAWLINS Y THOMPSON**<sup>(25)</sup> crearon un esquema de clasificación que es el más usado en la actualidad, según estos autores las reacciones adversas producidas por medicamentos podrían dividirse en dos grandes grupos:

- i) las que son efectos farmacológicos normales pero aumentados (de tipo A o augmented)
- ii) las que son efectos farmacológicos totalmente anormales o inesperados si se tiene en cuenta la farmacología del medicamento considerado (tipo B o bizarro).

REACCIÓN	FENÓMENO	EJEMPLO
<p><b>Reacciones de tipo A</b></p> <p><b>Predecibles</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Toxicidad a dosis excesiva</li> <li>▪ Efecto colateral</li> <li>▪ Efecto secundario</li> <li>▪ Interacción medicamentosa</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Úlceras por metrotrexate</li> <li>▪ Erupción aneiforme</li> </ul>
<p><b>Reacciones de tipo B</b></p> <p><b>No predecibles</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Intolerancia</li> <li>▪ Idiosincrasia</li> <li>▪ Alergia o hipersensibilidad</li> <li>▪ Pseudoalergia</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Exantema</li> <li>▪ Eritema pigmentado fijo</li> <li>▪ Urticaria por medio de contraste</li> </ul>

### 6.3.1.1. CARACTERÍSTICAS DE LAS REACCIONES ADVERSAS TIPO A Y B

TIPO A	TIPO B
Farmacológicas	Hipersensibilidad e idiosincrásicas
Dosis dependiente	Dosis independiente
Predecibles	Impredecibles
Comunes	Raras
Descubiertas antes de la comercialización	Descubiertas mayoritariamente después de la comercialización

Se debe mencionar otros dos tipos de reacciones adversas:

**Tipo C:** los efectos se producen a largo plazo con el uso continuado del fármaco, como por ejemplo la tolerancia, efecto rebote, dependencia. Ej. Dependencia de Benzodiazepinas y nefrotoxicidad por analgésico. Estas son bien conocidas y pueden ser preventivas.

**Tipo D:** Se manifiestan tiempo después de usar el medicamento; por ejemplo, la carcinogénesis.

### 6.3.2. CLASIFICACIÓN SEGÚN VERVLOET y DURHAM<sup>(39)</sup>

VERVLOET y DURHAM clasifican las reacciones adversas por medicamentos de la siguiente manera:

#### 6.3.2.1. Reacciones que pueden ocurrir en cualquier individuo:

- Sobredosis: Reacción tóxica relacionada con exceso de dosis o alteración en la excreción o ambas.
- Efecto adverso: Un efecto farmacológico no deseado a dosis recomendadas.
- Interacción medicamentosa: Acción de un fármaco sobre la eficacia y toxicidad de otro.

#### 6.3.2.2. Reacciones que ocurren sólo en individuos susceptibles:

- Idiosincrasia: genéticamente determinada, reacción cuantitativamente anormal a un fármaco relacionada con un metabolito o deficiencia enzimática.
- Alergia: Una reacción mediada inmunológicamente, caracterizada por especificidad, transferencia de anticuerpos o linfocitos y recurrencia con la reexposición.

- Reacción pseudoalérgica: Una reacción con las mismas manifestaciones clínicas de la reacción alérgica (Ej. Como resultado de la liberación de histamina), pero sin la especificidad inmunológica.

#### **6.3.2.3. Grado de exposición al fármaco y vía de administración.**

La dosis, duración y número de tratamiento probablemente influyen sobre la incidencia de alergia a medicamentos. Una vez que un individuo ha desarrollado sensibilidad a un medicamento, la exposición a pequeñas cantidades del mismo medicamento, pueden producir una respuesta máxima por ej: anafilaxia.<sup>(12)</sup>

#### **6.3.2.4. Implicación del agente causal.**

Con la finalidad de establecer la fuerza de la relación de causalidad entre el medicamento y el efecto indeseado, y pretendiendo conseguir la mayor concordancia entre diferentes evaluadores, se han desarrollado diferentes algoritmos que corresponden a un conjunto de preguntas que pretenden calificar cada sospecha de relación medicamento efecto con una probabilidad determinada.

Actualmente existen alrededor de veinte algoritmos publicados, el más utilizado es el algoritmo de Karch y Lasagna (1977). Este analiza diversos factores de la reacción adversa como:

- La existencia de una secuencia temporal razonable entre el inicio del tratamiento y la aparición de la reacción adversa.
- Descripción previa de la reacción en la literatura que vincule el efecto y el medicamento.
- Que no haya una posible explicación alternativa por la enfermedad del paciente.
- Que el efecto indeseable mejore con la retirada del medicamento
- Que el efecto indeseable aparezca nuevamente ante la readministración del medicamento sospechoso.

### **6.3.3. EVALUACIÓN DE LA CASUALIDAD EN CASOS INDIVIDUALES DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS.**

El mayor problema que el profesional de la salud enfrenta al evaluar una reacción adversa a un medicamento en un paciente en particular, es determinar si existe una asociación causal entre el efecto indeseable y el medicamento. Esto puede ser particularmente difícil, ya que con frecuencia las manifestaciones de una reacción adversa a un medicamento son inespecíficas.

El medicamento sospechoso de ser el causante de la reacción, se administra generalmente junto a otros medicamentos, y con frecuencia, los eventos clínicos adversos no se pueden distinguir de los síntomas de la enfermedad subyacente.

Para ayudar a un mejor análisis de la relación de causalidad entre el medicamento y el efecto indeseado, se cuenta con el siguiente algoritmo el cual es el más utilizado hoy en día.

### ALGORITMO DE KARCH & LASAGNA

1. ¿Existe secuencia temporal lógica entre la administración del medicamento y la aparición de una reacción adversa?
2. ¿La reacción adversa es conocida o está relacionada con el fármaco?
3. ¿La reacción adversa mejora al suspender el tratamiento?
4. ¿La reacción adversa reaparece al volver a administrar el fármaco?
5. ¿Existe alguna causa alternativa que ocasione el mismo tipo de respuesta que produce el fármaco?

CONDICIÓN	DEFINIDA	PROBABLE	POSIBLE	CONDICIONAL	DUDOSA
SECUENCIA TEMPORAL	SI	SI	SI	SI	NO
CONOCIDA O RELACIONADA CON EL FÁRMACO	SI	SI	SI	NO	NO
MEJORA AL SUSPENDER EL TRATAMIENTO	SI	SI	NO	NO	NO
APARECE CON LA REEXPOSICIÓN	SI	NO	NO	NO	NO
EXISTE CAUSA ALTERNATIVA	NO	NO	NO	NO	SI

Por convención, la probabilidad de que un evento adverso esté asociado con la administración de un medicamento particular se clasifica como sigue:

- **Probada:**

Una reacción que:

1. Muestra una relación temporal razonable después de la administración de un medicamento o en la que los niveles del medicamento han sido determinados en los líquidos o tejidos corporales.
2. Muestra un patrón de respuesta que se conoce, se asocia con el medicamento sospechoso.
3. Se confirma mediante mejoría al suspender el medicamento, reaparición después de readministración del medicamento.
4. No se puede explicar por las características de la enfermedad del paciente.

- **Probable:**

Una reacción que:

1. Muestra una relación temporal razonable después de la administración de un medicamento.
2. Muestra un patrón de respuesta conocido.
3. Se confirma al suspender el medicamento, pero no después de la readministración del medicamento.
4. No se puede explicar por las características de la enfermedad del paciente.

- **Posible:**

Una reacción que:

1. Muestra una relación temporal razonable.
2. Puede o no seguir un patrón de respuesta conocida.
3. Se puede explicar por las características del estado clínico del paciente.

- **Dudosa:**

El evento está más probablemente relacionado a otros factores que al medicamento implicado.

#### **6.3.4. CLASIFICACIÓN SEGÚN LA GRAVEDAD DE LA REACCIÓN**

La gravedad de la reacción se clasifica en cuatro categorías:

**6.3.4.1. Mortal:** la reacción produce la muerte del paciente.

**6.3.4.2. Grave:** la reacción amenaza directamente la vida del paciente.

**6.3.4.3. Moderada:** la reacción provoca hospitalización o atención en Servicio de Urgencias o bien baja laboral o escolar sin amenazar directamente la vida del paciente.

**6.3.4.4. Leve:** que incluye al resto.<sup>(26)</sup>

#### **6.3.5. REACCIONES MEDICAMENTOSAS INMUNOLÓGICAS.**

Existen múltiples factores que interactúan en la determinación de la capacidad de un medicamento para provocar una respuesta inmune; entre ellos se cuentan las características moleculares del medicamento, su vía de administración y la variación metabólica individual, la capacidad genética y la edad del huésped.

**6.3.5.1. Características moleculares y sensibilización:** Para que una molécula sea inmunogénica su peso molecular por lo general debe ser mayor de 1000 daltones. La mayor parte de las moléculas de los medicamentos no tiene ese tamaño y para desencadenar una respuesta inmune se deben unir con macromoléculas titulares que actúan como haptenos. Un hapteno es una sustancia que no es inmunogénica por sí, pero que se convierte en inmunogénica cuando se conjuga con un transportador macromolecular por una unión covalente.

Para que un complejo macromolecular medicamento-tejido sea inmunogénico debe ser procesado por una célula presentadora de antígenos (como las células de Langerhans de la piel) y presentado a un linfocito T con lo cual pueden activarse diferentes poblaciones de células T y cada una mediar una reacción clínica diferente.

**6.3.5.2. Variación metabólica individual:** La variación individual de las vías metabólicas puede modificar la cantidad o la velocidad de los intermediarios reactivos formados o depurados. Estos se comportan como haptenos y pueden provocar la muerte celular o una respuesta inmune secundaria.

**6.3.5.3. Capacidad inmunogénica:** Diversas observaciones clínicas sugieren que el control genético puede desempeñar un papel en la reactividad a los medicamentos. Algunos consideran que las reacciones anafilácticas son más frecuentes en los individuos atópicos. Las mujeres presentan una incidencia un 35% más elevada de reacciones adversas cutáneas que los hombres. La demostración más clara de la importancia del sistema inmune para el riesgo de reacciones medicamentosas son los pacientes infectados con VIH quienes tienen tasas de reacción a medicamentos 10 veces más alta que la población no infectada.

**6.3.5.4. Edad:** Se ha sugerido que la alergia medicamentosa es significativamente menos común en los lactantes y en los ancianos, debido quizás a la inmadurez o a la involución del sistema inmune.<sup>(13)</sup>

Las reacciones de hipersensibilidad pueden ser clasificadas en aquellas mediadas por anticuerpos específicos a un medicamento y aquellas mediadas por linfocitos T específicos a un medicamento. Se presentan en un porcentaje muy bajo.

### **6.3.6. REACCIONES DE HIPERSENSIBILIDAD**

Hay 4 tipos específicos de reacciones de hipersensibilidad que han sido descritas por Gell y Coombs:

**6.3.6.1. Reacción de tipo I, anafiláctica o dependiente de IgE.** Puede ser inmediata y se origina con frecuencia por Penicilina; las manifestaciones se deben a sustancias liberadas por las células cebadas y los leucocitos, como histamina, bradicinina, serotina y otras que ejercen sus efectos especialmente en el músculo liso y los vasos, y producen prurito, urticaria, broncoespasmo y edema laríngeo.

**6.3.6.2. Reacción de tipo II o citotóxica.** Participan anticuerpos IgG e IgM que destruyen las células, pues los antígenos se fijan en la superficie celular; por ejemplo, anemia hemolítica por Penicilina y trombocitopenia por Quinidina.

**6.3.6.3. Reacción de tipo III o dependiente de complejos inmunitario circulantes.** Los anticuerpos son tipo IgG o IgM; puede haber fiebre, artritis, nefritis, edema y erupciones papulares o urticariformes.

**6.3.6.4. Reacción de tipo IV o de hipersensibilidad tardía.** Es mediada por células, se presenta en 24 a 48 horas y es el mecanismo de casi todas las reacciones exantemáticas.<sup>(12, 13, 16, 18, 19, 27)</sup>

Ante una reacción adversa los criterios para considerar que se trata de una reacción por hipersensibilidad inmunológica son los siguientes:

1. Exposición previa sin reacción adversa.
2. Las reacciones se desarrollan tras un tiempo de administración continua o intermitente del medicamento después de haberlo tolerado bien inicialmente.
3. El riesgo de reacción puede disminuir a lo largo del tiempo en ausencia de nuevas exposiciones.
4. Las reacciones son limitadas a una serie de síndromes aceptados como de naturaleza alérgica o inmunológica.
5. La reacción es recurrente cuando se repite la exposición al medicamento o incluso con otro clínicamente relacionado.<sup>(16)</sup>

#### **6.3.7. MECANISMOS NO INMUNITARIOS.**

Son los más frecuentes; se han señalado los que siguen:

- **Dosis excesivas:** Las manifestaciones están en relación directa con la dosis del medicamento, como las hemorragias por dosis altas de anticoagulantes.
- **Intolerancia:** Fenómeno individual relacionado con la incapacidad del enfermo para tolerar dosis aun pequeñas.
- **Idiosincrasia:** Respuesta cualitativamente anormal, sin razón se manifiesta; por ejemplo, Bromuros, Yoduros, Metahemoglobinemia hereditaria.
- **Acumulación o toxicidad acumulativa:** Hay depósito en la piel de sustancias, fármacos o sus metabolitos; se presentan por tratamientos o exposiciones prolongados; por ejemplo, Argiria.
- **Efectos adversos:** Manifestaciones farmacológicas conocidas e indeseadas; por ejemplo, Alopecia Anágena por Citostáticos.
- **Exacerbación de enfermedades latentes o preexistentes:** como la Porfiria precipitada por Barbitúricos.
- **Alteraciones por desequilibrio ecológico:** Como las candidiasis por tratamiento con antibióticos de amplio espectro.

- **Interacción medicamentosa:** Puede ocurrir por competencia, por el estímulo o inhibición de sistemas enzimáticos o por interferencia con la excreción.
- **Efecto tóxico directo:** Se presenta por fármacos altamente tóxicos como los metales pesados; por ejemplo, Mercurio, Oro, Arsénico, Talio.
- **Reacción de Jarish-Herxheimer:** Se manifiesta por exacerbación de lesiones de origen infeccioso; ocurre por la administración de un medicamento muy específico, y se atribuye a la liberación de sustancias de los microorganismos destruidos o de los tejidos lesionados.
- **Mecanismo biotrópico:** Puede originarse por alteraciones ecológicas o factores alérgicos: por ejemplo, el eritema nudoso por Sulfamidas que parece deberse a la sensibilización a microorganismos estimulados por el fármaco.
- **Reacción de Sanarelli-Schwartzman:** Se produce por una bacteria sensibilizante y un compuesto desencadenante.
- **Mecanismo Farmacógeno:** Sobreviene por tres vías determinadas genéticamente: oxidación, hidrólisis y acetilación.
- **Activación no inmunitaria de vías efectoras:** Sucede cuando se liberan mediadores de células plasmáticas, por activación del complemento por la vía directa o alterna, o por alteraciones del metabolismo del Ácido Araquidónico.
- **Reacciones de tipo autoinmunitarias “like”:** Aunque se ignora si los anticuerpos son patógenos o son más bien el resultado que el origen de las alteraciones alérgicas.<sup>(12, 20, 26)</sup>

## 6.4. MANIFESTACIONES DERMATOLÓGICAS ASOCIADAS CON FÁRMACOS

**6.4.1. Erupciones exantemáticas:** son las más frecuentes de todas las reacciones cutáneas inducidas por fármacos. Habitualmente son simétricas, y consisten en máculas y pápulas que pueden progresar y confluir. Las lesiones tienden a ser mucho más eritematosas (piel con coloración rojo-langosta) que erupciones similares producidas por virus. El tronco y zonas de presión o trauma son lugares frecuentes de inicio y la erupción puede progresar afectando a mucosas, palmas y plantas. Puede aparecer prurito de moderado a intenso, y algunos pacientes refieren sensación de quemazón. También pueden presentarse síntomas constitucionales como fiebre, malestar general y artralgias. Las erupciones pueden presentarse a los dos o tres días de la administración del medicamento, o más frecuentemente entre el séptimo y noveno día de la administración, con una duración de una a dos semanas después de retirar el fármaco implicado. Los antiepilépticos como Barbitúricos, Carbamazepina y Fenitoína y derivados pueden dar lugar a este tipo de erupciones.<sup>(27)</sup>

**6.4.2. Urticaria:** la Urticaria y el Angioedema aparecen frecuentemente tras una reacción IgE mediada frente a un fármaco, en la enfermedad del suero o por liberación inespecífica de histamina. La Urticaria IgE dependiente se manifiesta en forma de reacción inmediata o acelerada al cabo de unas horas. Si las lesiones urticariales persisten más de 24 horas, asociadas a un componente purpúrico, se trataría de una Urticaria-Vasculitis debiendo confirmarse el diagnóstico mediante biopsia cutánea. Los Barbitúricos, la Carbamazepina y las Hidantoínas pueden producir Urticaria de tipo alérgico.<sup>(27)</sup>

**6.4.3. Vasculitis:** la Vasculitis cutánea es una entidad clínico-patológica representada por inflamación y necrosis de los vasos sanguíneos de pequeño calibre. Los inmunocomplejos se unen al endotelio de la pared de los vasos y activan el complemento, liberando sustancias quimiotácticas. Al principio, un líquido seroso sale de la pared de los vasos y se acumula alrededor de los tejidos blandos, causando distensión, originando clínicamente una lesión urticarial. Las células rojas se extravasan de la luz vascular originando el componente purpúrico dentro de la lesión produciendo vasculitis. Dependiendo de la profundidad y la extensión del daño vascular pueden aparecer desde un simple eritema macular o papular hasta lesiones vesiculo-ampollosas. Los fármacos que más frecuentemente se han asociado con manifestaciones de Vasculitis alérgica están la Aspirina, Sulfamidas, Hidralazina, Cimetidina y Fenotiazinas. Respecto a los anticonvulsivantes, solamente la Carbamazepina<sup>(28)</sup> aparece relacionada con dicha entidad.

**6.4.4. Eritema multiforme:** es una dermatosis aguda, inflamatoria, autolimitada, que afecta a la piel y mucosas, las lesiones varían desde un aspecto urticarial hasta lesiones que parecen una vasculitis. Las lesiones más típicas son las denominadas "herpes iris" que consisten en varias placas eritematosas concéntricas, adoptando la lesión la forma de una diana. Existe una forma leve-moderada denominada eritema multiforme, muchas veces secundaria a un proceso infeccioso, y sin afectación de mucosas habitualmente, y otra más grave producida por medicamentos, denominada Síndrome de Stevens Johnson con afectación de dos o más membranas mucosas.<sup>(29)</sup> El eritema multiforme no es una vasculitis, e histológicamente se caracteriza por daño epidérmico con un infiltrado variable de intensidad constituido por linfocitos y células mononucleares. Los Barbitúricos y las Hidantoínas están incluidos dentro de los fármacos más frecuentemente implicados en este síndrome.

**6.4.5. Necrólisis epidérmica tóxica (Síndrome de Lyell):** es una dermatitis ampollosa, muy grave, descamativa, donde la epidermis presenta una tendencia a separarse de la dermis, muy parecida a lo que ocurre en el síndrome de la piel escaldada estafilocócico. Puede llegar a alcanzar una mortalidad del 20%. Los mismos fármacos anticonvulsivantes implicados en el Síndrome de Stevens Johnson pueden originar Necrólisis Epidérmica Tóxica.

**6.4.6. Erupción fija por fármacos:** clínicamente se caracteriza por una o más placas eritematosas, que afecta principalmente a la cara, tronco, mucosas oral y genital, dejando una zona hiperpigmentada de varios meses de duración. Ante una nueva administración del fármaco responsable, la erupción se vuelve a repetir, localizándose las lesiones en los mismos lugares en que lo hizo la vez anterior, al mismo tiempo que nuevas lesiones pueden aparecer con las mismas características. Los Barbitúricos tradicionalmente se les han implicado con esta dermatosis. Las Hidantoínas raras veces la producen.

**6.4.7. Dermatitis exfoliativa:** se trata de una erupción generalizada, eritematoescamosa. Histológicamente aparece acantosis, zonas de espongirosis en la epidermis y necrosis epidérmica ocasionalmente. La Carbamazepina se ha asociado con este proceso.<sup>(30)</sup>

**6.4.8. Eritrodremia:** proceso inflamatorio que afecta a toda la piel, se caracteriza por eritema diseminado y descamación abundante, asociada a infiltración, vesiculación y exudación. Se acompaña de fiebre y mal estado general. Los Barbitúricos, Carbamazepina y Fenitoína pueden originar eritrodermias.

**6.4.9. Erupción liquenoide por fármacos:** se trata de lesiones cuya morfología (pápulas poligonales) e histopatología recuerdan al liquen plano. Solamente la Carbamazepina<sup>(15)</sup> ha sido implicada dentro de los anticonvulsivantes.

### 6.5. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS DERMATOSIS INDUCIDAS POR MEDICAMENTOS <sup>(31)</sup>

<b>Dermatosis Exfoliativa</b>	<b>Necrosis Epidérmica</b>	<b>Eritema Multiforme</b>	<b>Eritema Nodoso</b>	<b>Erupciones</b>	<b>Fotodermatitis</b>	<b>Urticaria</b>
Barbitúricos. Fenilbutazona. Fenitoína. Penicilinas. Quinidina. Sales de oro. Sulfamidas.	Ácido nalidíxico. Alopurinol. Barbitúricos. Bromuros. Fenilbutazona. Fenitoínas. Yoduros. Penicilinas. Sulfamidas.	Barbitúricos. Codeína. Etosuximida. Fenilbutazona. Fenitoína. Penicilinas. Salicilatos. Sulfamidas. Tetraciclinas. Tiazidas.	Anticonceptivos orales. Penicilinas. Sulfamidas.	Barbitúricos. Captopril. Fenilbutazona. Salicilatos. Sulfamidas.	Acido nalidíxico. Anticonceptivos orales. Fenotiazinas. Furosemida. Griceofulvina. Sulfamidas. Tetraciclinas. Tiazidas.	Ácido acetilsalicílico. Barbitúricos. Penicilinas. Sulfamidas.
<b>Rash</b>	<b>Hiperpigmentación</b>	<b>Alopecia</b>	<b>Púrpura</b>	<b>Erupciones liquenoides</b>	<b>Eczema</b>	<b>Acné</b>
Alfa-metildopa. Alopurinol. Ampicilina. Barbitúricos. Fenitoína.	ACTH. Anticonceptivos orales. Antineoplásicos. Fenotiazinas. Hipervitaminosis A. Sales de oro.	Anticonceptivos orales(supresión). Antineoplásicos. Heparina.	Ácido Acetilsalicílico. Corticosteroides.	Fenotiazinas. Metildopa. Sales de oro.	Anestésicos locales. Antihistamínicos. Antimicrobianos. Lanolina (uso tópico).	Andrógenos. Anticonceptivos orales. Bromuros. Corticosteroides. Yoduros. Isoniazidas.

## 6.6. CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA DE LAS DERMATOSIS INDUCIDAS POR MEDICAMENTOS (12, 13, 16, 17, 20, 32, 33, 34)

### 1. Erupción exantemática

Epidemiología y Dermatología	Localización	Semiología Dermatológica	Medicamentos
<p>Frecuencia: 60%                      Sexo: Ambos sexos.                      Niños y personas de 20 a 50 años.</p>	<p>Suelen iniciarse en el centro del tronco pero rápidamente se extienden distribuyéndose de manera simétrica, abarcando toda la superficie corporal, aunque suelen afectar más intensamente al tronco y las raíces de los miembros. También en mucosas.</p>	<p>Aparecen múltiples máculas y pápulas eritematosas simétricas y pueden tornarse confluentes. Pueden ser morbiliformes o escarla-tiniformes asociadas a prurito moderado o severo y fiebre pueden evolucionar a cuadro severo como Síndrome de Steven Johnson. Comienzan dentro de las tres semanas de iniciada la terapia y cuando mucho dos semanas después de retirado el tratamiento. La erupción típica tarda de 1 a 2 semanas.</p>	<p>Frecuentes: Ampicilinas, Amoxicilina y Sulfonamidas.                      Otros: Fenitoínas, Carbamazepina, AINES, Ciprofloxacina, Alopurinol, Antihistamínicos, Aspirina, Barbitúricos, Cefalosporinas, Captopril, Cloranfenicol, Digoxinas, Esteroides, Fenotiazinas, Nitrofurantoínas, Pirazolonas, Pentazocinas, Quinidinas, Sales de oro, Sulfato ferroso, Tetraciclinas, Tiazidas y las Vitaminas.</p>

## 2. Urticaria y angioedema

Epidemiología y Dermatología	Localización	Semiología Dermatológica	Medicamentos
Frecuencia: 15%-30%.	Elementos diseminados por todo el cuerpo. El angioedema afecta a la dermis reticular profunda y a la hipodermis. El denominado angioedema de Quincke es un angioedema que afecta la mucosa de los labios, párpados, lengua y laringe. También existe tumefacción de órganos genitales y del dorso de la mano.	Aparición de placas eritematopapulosas muy pruriginosas. Con menor frecuencia se desarrolla angioedema, acompañada de una sensación de prurito. Puede ocurrir durante las semanas iniciales a la terapia, y también puede ocurrir en minutos. Los medicamentos también pueden causar urticaria crónica que persiste más de 6 semanas.	Frecuentes: Sulfonamidas, Aspirina, Penicilina. También: Tetraciclinas, Vancomicina, Cefalosporinas, Anestésicos, Diuréticos, Relajantes musculares, Barbitúricos, Carbamazepina, Fenitoína, Morfina, Codeína, Aciclovir, y medios de contrastes radiológicos.

### 3. Eritema pigmentado fijo

Epidemiología y Dermatología	Localización	Semiología Dermatológica	Medicamentos
<p>Frecuencia: 25%</p> <p>Sexo: predomina en mujeres con una relación 2:1</p> <p>Edad: 75% de los casos se observa de los 11 a los 40 años.</p>	<p>Puede ser localizada, con mayor frecuencia en los labios y en otras aéreas acrales como: palmas, plantas, glande y párpados; o bien diseminada en cualquier parte del cuerpo en el 60% de los casos.</p>	<p>Erupción constituida por máculas eritemas violáceas, redondeadas u ovals, bien delimitadas, de tamaño variable, por lo general 1 a 4 cm., que pueden evolucionar hasta vesículas o ampollas, se acompañan de sensación de ardor o quemazón y ocasionalmente prurito, duran de 7 a 10 días dejando tras la involución descamación transitoria y pigmentación azul- grisáceo que puede durar meses o años o incluso ser permanente.</p>	<p>Lo producen: AINES, Fenolftaleína, Sulfamidas, Tetraciclinas, Salicilatos, Metronidazol, Fenacetina, Arsenicales, Penicilinas, Antimonio, Dextrometorfano, Benzodiazepinas, Mercuriales, Quininas, Oro, Aminopirina, Butazolidina, Nifedipina, Anticonvulsivantes, Pirazolonas, Anticonceptivos orales, Ciprofloxacina, Estreptomycin, Acetaminofen.</p>

### 4. Erupciones fotosensibles

Epidemiología y Dermatología	Localización	Semiología Dermatológica	Medicamentos
<p>Frecuencia: 8%</p>	<p>Distribución de las lesiones en áreas expuestas. Aunque las fotoalergias pueden extenderse más allá de las áreas fotoexpuestas.</p>	<p>El mecanismo puede ser por fototoxicidad o por fotoalergia. Las reacciones fototóxicas producidas por sustancias que dañan fotoquímicamente la piel aparecen unas horas después de la exposición de la luz UV con eritema, edema y en ocasiones ampollas seguidas de</p>	<p>Reacciones fototóxicas son frecuentes en: Tetraciclinas, Antiinflamatorios, Fenotiazinas, Clorpromacina, Carbamazepina, Psoralenos.</p> <p>Reacciones fotoalérgicas pueden ser provocadas por productos tópicos como:</p>

		descamación y pigmentación residual en zonas expuestas. Las reacciones fotoalérgicas en pacientes previamente sensibilizados se presentan con una erupción eritematosa, edematosa, o eczematosa en zonas fotoexpuestas.	Prometacina, Ácido Para-aminobenzoico, Salicilatos y Halógenos o por la administración sistemática de AINES, Tiazidas y Sulfamidas.
--	--	---	---

### 5. Eritema multiforme/Síndrome de Steven Johnson (SSJ) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET)

Epidemiología y Dermatología	Localización	Semiología Dermatológica	Medicamentos
Afecta a ambos sexos y a cualquier edad, aunque es más frecuente en adultos jóvenes. Mortalidad: Del 30 al 50% en la NET.	Eritema multiforme: Además de piel puede afectar boca, genitales externos y otras mucosas. En el SSJ las ampollas están distribuidas principalmente en el tronco o ampliamente diseminada con el predominio mucoso sobre el cutáneo. Afectación de las conjuntivas y de la córnea. También se afectan mucosas y semimucosas genitales. En la NET la extensión afectada comprende un 30% o más de la superficie afectada.	Eritema Multiforme: Síndrome que se manifiesta por una erupción cutánea aguda que se caracteriza por la presencia de eritema, pápulas, vesículas y ampollas. El SSJ. Es una forma más severa y extensa que la anterior, lesiones en diana atípicas, aplanadas máculas purpúricas con ampollas que se rompen dejando una erosión dolorosa y hemorrágica con compromiso del estado general del paciente (fiebres, vómitos, diarreas, artralgias), lesiones orales, tendencia a deshidratación y secuela en la visión.	Eritema Multiforme: fármacos implicados frecuentemente: Anticonvulsivantes (Fenobarbital, Fenitoína, Carbamazepina), AINES (Butazona, Piroxicam), y los Antibióticos como: Penicilinas y Sulfas. En el SSJ y la NET los medicamentos asociados con estas son: Sulfamidas, Tioacetazonas, Alopurinol, Isoniazida, Barbitúricos, Difenilhidantoína, Clorpromacina, Carbamazepina, Cotrimoxazol, Fenilbutazona, Eritromicina, Rifampicina, Fluoroquinola, Vancomicina.

## 6. Síndrome de hipersensibilidad medicamentosa

Epidemiología y Dermatología	Localización	Semiología Dermatológica	Medicamentos
Frecuencia: 1 por cada 5000 pacientes.	Afectación es multisistémica.	Es un cuadro potencialmente letal, se caracteriza por aparición de fiebre adenopatías, hepatitis con aumento de las transaminasas, nefritis intersticial, artralgia carditis, eosinofilia y la presencia de un exantema que puede evolucionar hacia una eritrodermia exfoliativa, con afectación de mucosas. La sintomatología aparece de 2 a 6 semanas de iniciado el tratamiento.	Frecuentemente: Antiepilépticos, Dapsona, Alopurinol, Sulfamidas y Sales de oro.

## 7. Eritrodermia

Epidemiología y Dermatología	Localización	Semiología Dermatológica	Medicamentos
Frecuencia: de 13 al 16%.	Afecta más del 90% de la superficie corporal.	Erupción exantematosa, morbiliforme o escarlatiniforme. Se caracteriza por eritema y escamas a menudo asociado con prurito, queratodermia palmoplantar, ectropion, edema, alopecia, distrofia ungueal, conjuntivitis, blefaritis, estomatitis, glositis. Puede estar acompañado de disturbios de la temperatura o en balance de fluidos, bajo niveles de albúmina y falla cardíaca.	Comúnmente: Sulfamidas, Oro, Ácido Salicílico, Isoniazida, Estreptomina, Fenitoína, Carbamazepina, Arsénico, Cefalosporinas, Codeína, Mercuriales, Nitrofurantoína, AINES, Quinidina.

## 8. Vasculitis

<b>Epidemiología y Dermatología</b>	<b>Localización</b>	<b>Semiología Dermatológica</b>	<b>Medicamentos</b>
Frecuencia: 10%	Predomina en las extremidades inferiores. Ocasionalmente puede afectar órganos internos como: riñones, hígado, SNC y pericardio.	Representada por inflamación y necrosis de las paredes de los vasos sanguíneos de pequeño calibre, clínicamente se manifiesta como una vasculitis leucocitoclástica, es decir, como púrpura palpable. Otras manifestaciones menos comunes incluyen máculas eritematosas, vesículas hemorrágicas, habones, ampollas, equimosis, y grandes nódulos palpables. Esta usualmente se desarrolla de 7 a 21 días después de la administración del medicamento.	Relacionada con: Aspirina, Sulfamida, Penicilina, Tiazida, Fenilbutazona, Indometacina, Clorpromacina, Diclofenac, Levamisol, Hidralazina, Cimetidina, Fenitoína, Alopurinol, Tamoxifeno, Anticonceptivos orales.

### 9. Cambios pigmentarios

Epidemiología y Dermatología	Localización	Semiología Dermatológica	Medicamentos
Afecta a ambos sexos por igual.	Sitios expuestos de la piel, aunque pueden ser localizadas o generalizadas.	Es detectable el melasma asociado a fotoexposición. Por lo general, aparecen pigmentaciones azulinas, éstas ocurren sin fenómenos inflamatorios en sitios expuestos. Algunas pigmentaciones no se deben a una alteración en la melanina sino a otros pigmentos depositados en la piel. Dependiendo del medicamento implicado las pigmentaciones varían de amarillentas a cobrizas.	Depósito de: Arsénico, Oro, Bismuto y Plata. El uso de derivados de Hidantoínas y Anticonceptivos orales. Clofazimina, Busulfán, Ciclofosfamida, Bleomicina, 5-Fluorouracilo o Doxorubicina. Amiodarona y Clorpromacina. Otros: Minociclina y los antimaláricos: Cloroquina y Mepacrina. Esteroides.

### 10. Cambios en las uñas

Epidemiología y Dermatología	Localización	Semiología Dermatológica	Medicamentos
Frecuencia: 10 %. Afecta tanto a hombres como a mujeres por igual.	Se manifiesta en las uñas.	La onicolisis puede ser una manifestación de fotosensibilidad. Onicolisis, bandas oscuras o blancas o zurcos transversales. Pueden ser también una pigmentación azul o marrón e incluso coloración amarilla de las uñas dependiendo del medicamento utilizado durante la terapia.	Se ha observado con el uso de: 5-Fluorouracilo sistémico y otros quimioterápicos anticancerosos. Antimaláricos, Arsénico, Minociclina.

### 11. Tumores

Epidemiología y Dermatología	Localización	Semiología Dermatológica	Medicamentos
Ambos sexos por igual.	Áreas expuestas de la piel.	El síndrome de pseudolinfona, consiste en fiebre, rash generalizado, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, pruebas de función hepática anormales, artralgia, eosinofilia y discrasias. Ocurren tras un largo período de latencia.	Son productores: Arsénico, Nitrógeno, Fenitoína, Trimetadiona, Fenobarbital, casos con significativo compromiso de piel se han reportado con el uso de medicamentos antiarrítmicos: Mexiletina, Tioridazina. Penicilina.

### 12. Erupciones liquenoides

Epidemiología y Dermatología	Localización	Semiología Dermatológica	Medicamentos
Prevalencia: 0.5-1 % de la población con ligero predominio en mujeres y un pico máximo de incidencia de los 30 a los 60 años de edad.	Con distribución en áreas expuestas de la piel. Las mucosas se afectan con menos frecuencia y raramente afectan uñas.	Son erupciones cutáneas que pueden ser idénticas o similares al liquen plano manifestándose como pápulas planas poligonales, también pueden aparecer como pápulas eczematosas y reacciones cutáneas eczematosas generalizadas con marcada descamación. Las lesiones son simétricas, grandes y psoriasiformes.	Están relacionadas con: antimaláricos (Quinacrina, Cloroquina, Hidroxicloroquina), Tiazidas, Sales de oro, Estreptomina, Bloqueadores de los Canales de Calcio, Metildopa, Metales pesados, Isoniazida, Levamisol, Tetraciclinas, Furosemidas, Clorpropamida, Propranolol, Captopril, Carbamazepina, Penicilamina.

### 13. Reacciones acneiformes

Epidemiología y Dermatología	Localización	Semiología Dermatológica	Medicamentos
Afecta a ambos sexos por igual.	Estas erupciones aparecen principalmente en la cara y en otras áreas expuestas.	Se manifiestan clínicamente como lesiones papulares monomórficas y los comedones están ausentes. Pueden aparecer dentro de las primeras 2 semanas del uso de medicamentos como hormonas.	Corticosteroides, ACTH, Anticonceptivos, Esteroides Anabólicos, Isoniazida, Yoduros, Bromuros, Litio, Haloperidol, Fenitoína, Azatioprina y Rifampicina.

### 14. Dermatitis bullosas

Epidemiología y Dermatología	Localización	Semiología Dermatológica	Medicamentos
Ambos sexos por igual y a adultos de edad avanzada (ancianos). Prevalencia 1/40.000; incidencia anual de 1/150.000	Áreas expuestas de la piel.	Ampollas en las cuales el nivel de separación es intraepidérmica como en el pénfigo o a nivel de la unión dermoepidérmica como penfigoide porfiria y pseudoporfiria. Tienen contenido claro, a menudo son grandes, se desarrollan principalmente en el borde de placas eritematosas, es común escozor intenso.	Inducido por Penicilina, Captopril, Piroxicam, Rifampicina con relación al pénfigo. El pénfigo ha sido asociado con el uso de Ibuprofeno, Furosemida, Ácido Mefenámico y fotoquimioterapia. En la porfiria cutánea: Alcohol, Barbitúricos, Sulfonilureas, Anticonceptivos orales y Cloroquina. La pseudoporfiria se ha relacionado con Ácido Nilidíxico, Tetraciclinas, Furosemida y Naproxeno.

### 15. Hipertrichosis

Epidemiología y Dermatología	Localización	Semiología Dermatológica	Medicamentos
Se puede dar tanto en hombres como en mujeres.	Predominio en la cara, los hombros y las extremidades.	Exceso de crecimiento de pelo que no está localizado en áreas de la piel dependientes de andrógenos.	El Minoxidil oral, actúa como bloqueador de los canales del potasio y agente antihipertensivo, por vía sistémica causa hipertrichosis en un 80% de los casos. El Diazóxido conduce a hipertrichosis lanuginosa en el 1 al 20% de los adultos, pero en el 100% de los niños. La Difenilhidantoína en sólo el 5 al 12% de los pacientes. Ciclosporina 10 al 95%.

### 16. Alopecia

Epidemiología y Dermatología	Localización	Semiología Dermatológica	Medicamentos
Frecuencia: 30% Edad: 40-55 años, se da tanto en hombres como mujeres, un 50% afecta a varones mayores de 50 años y un 40% de las mujeres de 50 años.	En el hombre comienza en un retroceso paulatino de la línea de implantación frontotemporal. Posteriormente se suma la caída del pelo de la coronilla, hasta que ambas regiones se unen y la región alopécica	El efluvio felógeno consiste en la caída de los pelos en telogen como consecuencia de una sustancia medicamentosa que acelera el ciclo folicular.	Agentes quimioterapéuticos, anticoagulantes (Warfarina y Heparina), Anticonceptivos orales, Andrógenos, Fenitoína, Retinoides, AINES, Tofranil, Bromocriptina, Piroxicam, Hormonas tiroideas, Hipolipemiantes, Inhibidores de

	conforma la denominada calvicie hipocrática. En la mujer en cambio, ocurre un aclaramiento uniforme del cuero cabelludo en corona, manteniéndose la línea de implantación frontal.		la ECA, Betabloqueadores, Litio, Ácido Valproico.
--	--	--	---

### 17. Eritema nodoso

<b>Epidemiología y Dermatología</b>	<b>Localización</b>	<b>Semiología Dermatológica</b>	<b>Medicamentos</b>
Edad: 20 y 40 años.	Se distribuyen en miembros inferiores, desde la rodilla hacia abajo.	Son nódulos eritematosos, dolorosos de evolución "contusiforme"	Anticonceptivos orales, Sulfonamidas, Bromuros, Yoduros, Aspirina, Tetraciclinas, Penicilinas, Isotretinoína.

## VII. MATERIAL Y MÉTODO

### A. Tipo de Estudio:

Según la farmacoepidemiología, la presente investigación se clasifica como una investigación de análisis de estadísticas vitales (Laporte)<sup>(26)</sup>, el cual registra datos de morbimortalidad de acuerdo a la presencia de efectos indeseables agudos o subagudos relacionados con la administración de un medicamento. En este caso particular, la aparición de reacciones adversas tras la administración de terapia farmacológica intrahospitalaria en pacientes adultos atendidos en la sala de Medicina Interna, así mismo, se caracteriza por ser un estudio de serie de casos, en particular pacientes con dermatosis bajo tratamiento farmacológico intrahospitalario.

### B. Lugar y Tiempo de Estudio:

Esta investigación fue realizada en el departamento de Medicina Interna del “Hospital Escuela Óscar Danilo Rosales” de León; durante los meses de Noviembre y Diciembre del año 2007 recolectando información pertinente para el estudio de pacientes adultos ingresados al servicio de Medicina Interna del Hospital Escuela Oscar D. Rosales. Este hospital dispone de 420 camas de las cuales 348 son utilizadas para programación quirúrgica, áreas médicas, clínica, hospitalizados y de brotes epidemiológicos.

La sala de Medicina Interna tiene un egreso promedio mensual de 278 pacientes adultos los cuales ingresan con diferentes problemas de salud, siendo los de mayor impacto los problemas cardiovasculares, enfermedades respiratorias crónicas y endocrinopatías.

### C. Universo y Muestra:

El universo está constituido por todos los pacientes ingresados al servicio de Medicina Interna del área de estudio antes mencionada. La muestra correspondió al total de pacientes ingresados al Hospital Escuela, con manifestaciones cutáneas sospechosas de ser inducidas por medicamentos administrados durante su hospitalización, de acuerdo al período de estudio establecido.

**D. Unidad de Análisis:**

Pacientes con manifestaciones cutáneas sospechosas de ser inducidas por medicamentos, que ingresaron al Hospital a través de emergencia o consulta externa del servicio de Medicina Interna del HEODRA en el período de Noviembre a Diciembre del 2007.

**E. Criterios de Inclusión:**

Las unidades de análisis (pacientes) para ser incluidos en este estudio debieron cumplir con los siguientes criterios:

1. Pacientes adultos ingresados al servicio de Medicina Interna a través de emergencia, consulta externa o referencia de centros de atención primaria.
2. Pacientes adultos ingresados al centro hospitalario durante el período de estudio estipulado.
3. Pacientes que según registros de expedientes clínicos (notas de evolución diaria, notas de enfermería), se les administró al menos un medicamento durante su estancia.
4. Pacientes que durante su estancia hospitalaria hayan presentado una reacción adversa dérmica.

**F. Criterios de Exclusión:**

1. Paciente adulta embarazada.
2. Paciente adulto sin hoja de ingreso hospitalario o con datos de historia clínica ausente o ambiguo.
3. Pacientes que en su historia clínica y examen físico de ingreso reporte cualquier tipo de lesión dérmica previa a la hospitalización.
4. Paciente no ingresado al servicio de Medicina Interna del HEODRA.

**G. Método para la Recolección de la Información:**

Para recolectar la información pertinente para este estudio, se efectuó una revisión de los expedientes clínicos de cada paciente que haya cumplido con los criterios de inclusión con previo permiso de las autoridades del hospital durante los meses comprendidos en el periodo de estudio.

#### **H. Instrumento de Recolección de Información:**

Está representado por una ficha de recolección de datos especialmente diseñada para cumplir con los objetivos de estudio. El contenido de la ficha se detalla en la sección de anexos. A su vez está constituida por cuatro secciones:

1. Datos generales del paciente.
2. Información fármaco-terapéutica.
3. Efectos adversos dérmicos.
4. Origen de la prescripción.

#### **I. Fuente de Información:**

Fueron los expedientes de los pacientes involucrados en el estudio, por lo cual la fuente de información se considera secundaria.

#### **J. Procesamiento de la información:**

Los datos del presente estudio fueron procesados mediante el programa SPSS (System of Package for Social Science, versión 14.0).

### 7.1. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

DIMENSIÓN	VARIABLE	CONCEPTO	ESCALA	INDICADOR
<b>Características sociales</b>	<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la consulta.	18-29 años	Frecuencia y porcentaje
			30-44 años	
			45-59 años	
			60-74 años	
			75-90 años	
	<b>Sexo</b>	Características fenotípicas que diferencian al hombre de la mujer.	Femenino	
			Masculino	

DIMENSIÓN	VARIABLE	CONCEPTO	ESCALA	INDICADOR
<b>Características clínicas y gravedad de las lesiones</b>	<b>Dermatosis por medicamentos</b>	Alteraciones en la piel o mucosas producidas por un fármaco administrado a las dosis establecidas con fines terapéuticos de diagnóstico o tratamiento.	Probada	Frecuencia y porcentaje
			Probable	
			Posible	
			Dudosa	
	<b>Características clínicas</b>	Descripción de los datos clínicos y tipo de efecto en la piel y sus anexos.	Urticaria	
			Eritema pigmentado fijo	
			Eritema multiforme	
			Síndrome de Steven Johnson	
			Reacción acneiforme	
			Erupción morbiliforme	
			Erupción fotosensible	
			Erupción liquenoide	
			Necrólisis epidérmica tóxica	
			Eritrodermia	
			Síndrome de hipersensibilidad	
			Vasculitis	
			Hipertrichosis	
			Dermatosis ampollar	
			Otros	
	<b>Gravedad de la reacción</b>		Mortal	
Grave				
Moderada				
Leve				

<b>DIMENSIÓN</b>	<b>VARIABLE</b>	<b>CONCEPTO</b>	<b>ESCALA</b>	<b>INDICADOR</b>
<b>Medicamento causal</b>	Medicamento prescrito	Medicamento utilizado durante la terapia hospitalaria y extrahospitalaria de los pacientes en estudio.	Nombre	Frecuencia y porcentaje
<b>Profesional de la salud que prescribe</b>	Prescriptor	Persona que prescribió una terapia medicamentosa.	Médico Interno	Frecuencia y porcentaje
			Médico residente	
			Médico especialista	
			Otros	

## VIII. RESULTADOS

Los siguientes resultados se obtuvieron a partir de la revisión de 63 expedientes clínicos de igual número de pacientes durante el periodo de estudio estipulado.

**TABLA N°1: GRUPO DE EDAD Y SEXO DE LOS PACIENTES INGRESADOS A MEDICINA INTERNA DEL HEODRA, NOVIEMBRE Y DICIEMBRE DEL 2007.**

Sexo	Grupos de Edad (Años)					Total	Porcentaje (%)
	18-29	30-44	45-59	60-74	75-90		
Masculino	4	14	10	7	2	37	58.73
Femenino	5	5	4	6	6	26	41.26
Total	9	19	14	13	8	63	100
Porcentaje (%)	14.28	30.15	22.22	20.63	12.70	100	

FUENTE: Expedientes Clínicos

Respecto a los grupos de edad de los pacientes se observó que el grupo de mayor frecuencia de ingresos al servicio de Medicina Interna fue el grupo de 30 a 44 años (30.15% del total de ingresos), el segundo lugar correspondió al grupo de 45 a 59 años (14 pacientes correspondientes al 22.22% de la población en estudio).

Los grupos de edad con menor porcentaje de ingresos fueron los pacientes del grupo de 18 a 29 años (14.28%) y los de 75 a 90 años (12.70%).

Al relacionar la variable sexo con los grupos de edad, se estableció que en este estudio, el sexo masculino predominó sobre el femenino en los grupos de edad de 30 a 44 (de un total de 19 pacientes, 14 fueron masculinos), 45 a 59 años (de 14 pacientes sólo 4 reportaron el sexo femenino) y de 60 a 74 años (7 pacientes masculinos de un total de 13).

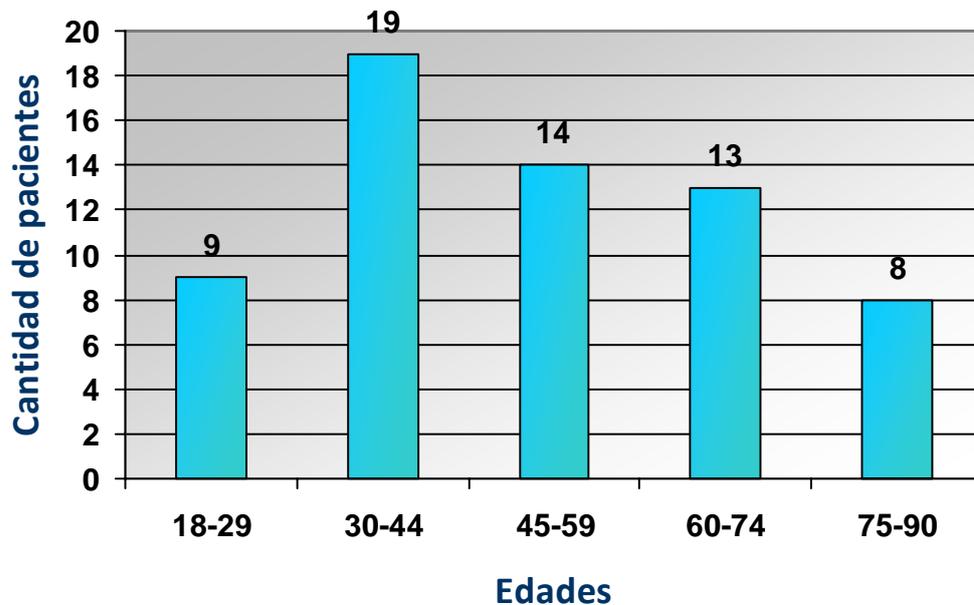
Las mujeres representan un 41.26 % del total; el grupo etario con mayor cantidad de mujeres es el de 60-74 años y el de 75-90 años con 6 personas, ambos grupos. Luego le siguen el

grupo de 18-29 años y el de 30-44 años, ambos con 5 personas y por último está el grupo de 45-59 años con 4 personas.

El grupo etario de 30-44 años es el de mayor cantidad de personas, tanto varones como mujeres, los cuales representan el 30.15%, luego sigue el grupo de 45-59 años con 22.22%, le sigue el grupo de 60-74 años con 20.63 % y por último está el grupo etario de 18-29 años con 14.28%.

**GRÁFICO N° 1:**

**Grupo de Edad de pacientes ingresados en Medicina Interna del HEODRA durante Noviembre y Diciembre del 2007**



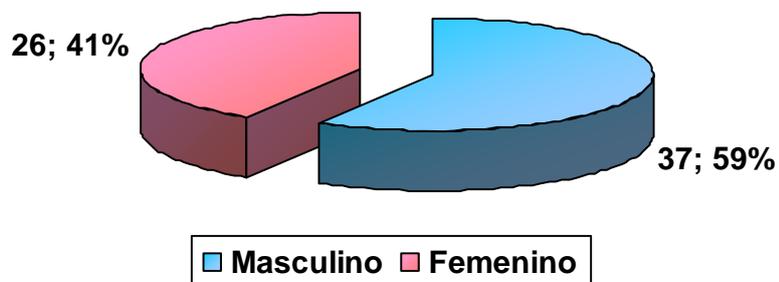
**FUENTE:** Expedientes Clínicos

En relación a los grupos de edad se determinó que 19 pacientes se encontraron en el grupo de 30 a 44 años, en segundo orden de frecuencia el grupo de 45 a 59 años (14 pacientes) y en tercer lugar el grupo de 60 a 74 años (13 pacientes).

Sólo 9 pacientes reportaron pertenecer al grupo de 18 a 29 años y 8 pacientes al grupo de 75 a 90 años.

**GRÁFICO N° 2:**

**Sexo de los Pacientes Ingresados a Medicina Interna del  
HEODRA Durante los Meses de Noviembre y Diciembre del  
2007.**

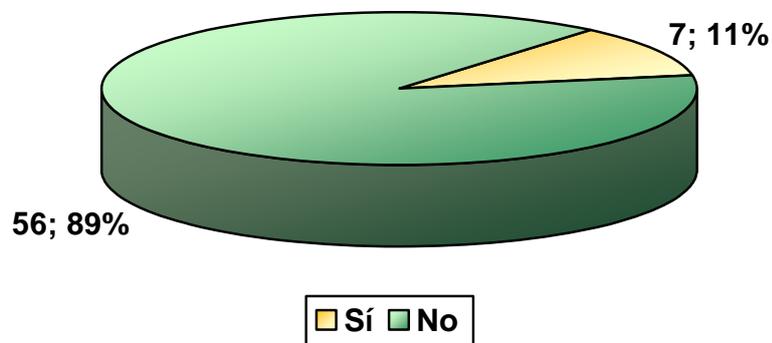


**FUENTE:** Expedientes Clínicos

De un total de 63 pacientes, 26 correspondieron al sexo femenino (26,41%) y 37 al sexo masculino (37,59% del total).

**GRÁFICO N° 3:**

**Presencia de Reacciones Adversas Dermatológicas en  
Pacientes Ingresados a Medicina Interna del HEODRA  
Durante Noviembre y Diciembre del 2007.**

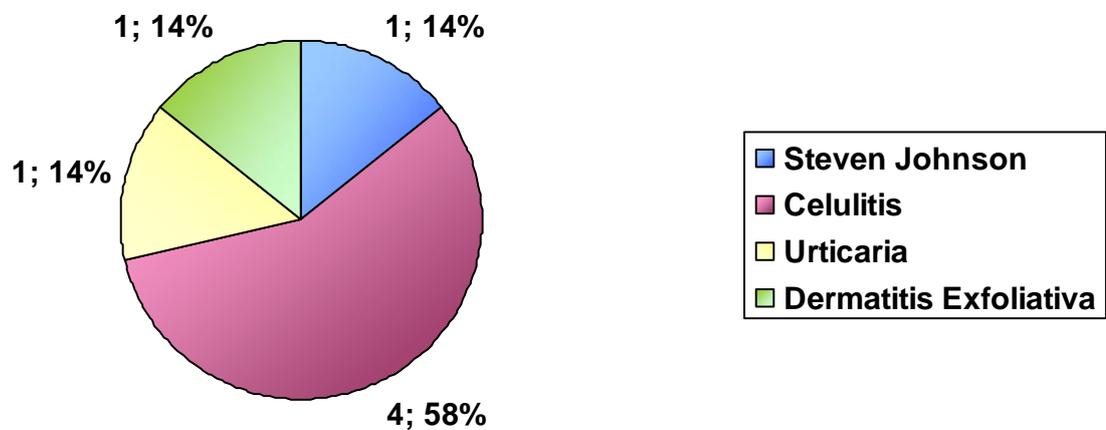


**FUENTE:** Expedientes clínicos

56 pacientes (89% del total) no reportaron en su expediente clínico ninguna reacción adversa medicamentosa cutánea; pero 7 (11%) de ellos presentaron según su expediente una reacción adversa cutánea.

**GRÁFICO N° 4:**

**Reacción Adversa Cutánea Presentada en los Casos de Pacientes Ingresados a Medicina Interna del HEODRA Durante el Periodo de Estudio Establecido**

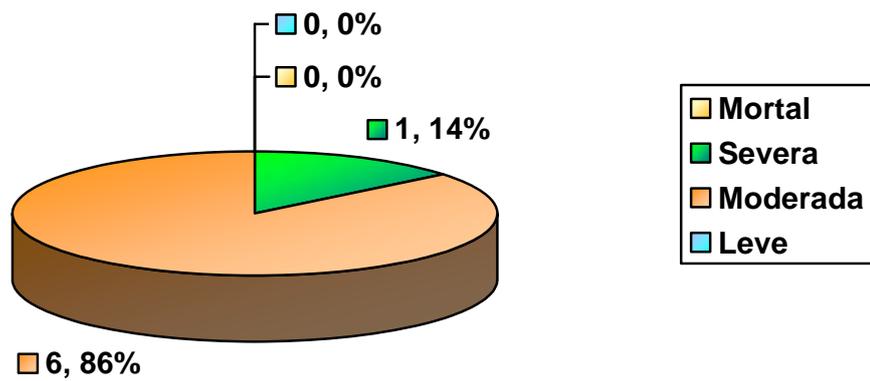


**FUENTE:** Expedientes Clínicos

De los 7 pacientes que reportaron al menos una reacción adversa cutánea, el diagnóstico de mayor frecuencia fue Eritema Multiforme con 4 pacientes (58% del total de reportes de reacciones adversas). Se reportaron casos de Steven Johnson, Urticaria y Dermatitis Exfoliativa en un paciente cada uno (correspondientes al 14% para cada caso).

**GRÁFICO N° 5:**

**Gravedad de la Reacción Adversa Dermatológica**



**FUENTE:** Expedientes Clínicos

Respecto a la gravedad de las reacciones adversas cutáneas se pudo determinar que 6 de ellos (86%) presentaron una reacción de Tipo Moderada y 1 paciente (14%) presentó una reacción de Tipo Severa. No se reportaron casos de reacciones de Tipo Mortal o Leve (0% en ambas).

**TABLA N° 2: MEDICAMENTOS AMINISTRADOS EN LAS REACCIONES DÉRMICAS**

CASO N°	REACCIÓN DÉRMICA	MEDICAMENTO ADMINISTRADO	PACIENTE		
			SEXO	MOTIVO DE INGRESO	GRUPO DE EDAD
1	Síndrome de Steven Johnson	Alopurinol, Nitrofurantoína, Hidrocortisona, Difenhidramina, Ranitidina.	F	Síndrome nefrítico	45-59
2	Eritema multiforme	Dicloxacilina, Ibuprofeno, Penicilina Benzatinica, Heparina.	F	AR	18-29
3	Eritema multiforme	P. Benzatinica, Dicloxacilina, Gentamicina, Ibuprofeno, Heparina, Clindamicina, Ketoconazol, Insulina.	M	NAC	45-59
4	Eritema multiforme	Dicloxacilina, Fluconazol, Gluconato de Calcio, Difenhidramina, Cimetidina, Levodopa, Sucralfato.	M	IRC, NAC, AR	75-90
5	Eritema multiforme	Dicloxacilina, Acetaminofen, Piridoxina, Tiamina, Gluconato de Calcio, Sucralfato, Hierro, Difenhidramina.	M	Síndrome de abstinencia alcohólica	45-59
6	Urticaria	Difenhidramina.	F	Intoxicación alimentaria	45-59
7	Dermatitis Exfoliativa	Hidrocortisona, Cimetidina, Difenhidramina, Glibenclamida, Alopurinol	F	AB, ICC, EPOC	75-90

**AR:** Artritis Reumatoidea; **NAC:** Neumonía Adquirida en la Comunidad; **IRC:** Insuficiencia Renal Crónica; **AB:** Asma Bronquial; **ICC:** Insuficiencia Cardíaca Congestiva; **EPOC:** Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.

Se logró identificar que el caso N° 1, del paciente con Síndrome de Steven Johnson que fue diagnosticado durante su hospitalización, le fueron administrados cinco medicamentos diferentes, entre ellos Alopurinol y Nitrofurantoína.

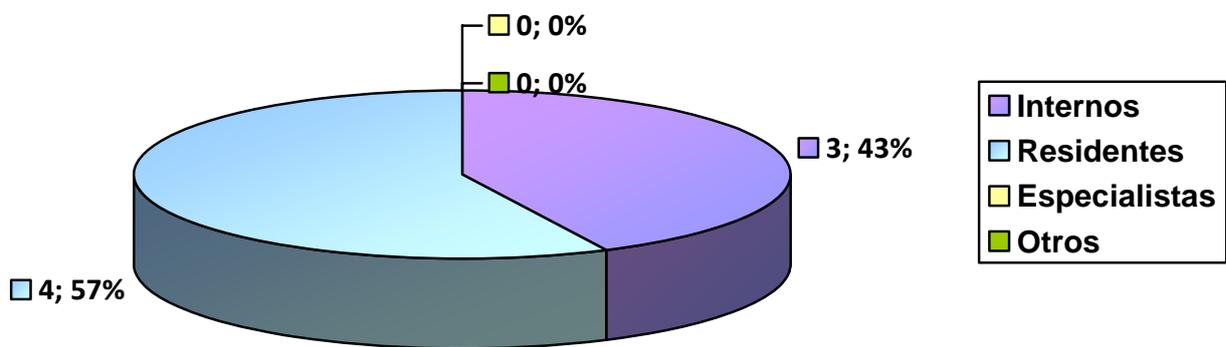
El caso N° 2, el cual es Eritema Multiforme y es una paciente femenina entre el grupo etario de 18-29 años, recibió medicamentos tales como: Dicloxacilina, Ibuprofeno, Penicilina Benzatínica y Heparina. Los otros tres casos diagnosticados con Eritema Multiforme fueron diagnosticados en pacientes varones (Casos N° 3, 4 y 5) en edades de 44-59 años (2 pacientes) y de 75-90 años (1 paciente); en estos casos los pacientes recibieron al menos 7 medicamentos diferentes

Sólo se diagnosticó una reacción adversa tipo Urticaria durante el período de estudio, el caso N° 6, paciente femenina con edad entre 45-59 años, recibió durante su hospitalización solamente Difenhidramina.

Por otro lado, se reportó un caso de Dermatitis Exfoliativa (Caso N° 7) en una paciente del sexo femenino perteneciente al grupo de edades entre 75-90 años, la cual recibió 6 diversos medicamentos durante su hospitalización, entre éstos: Glibenclamida, Alopurinol, Difenhidramina, Cimetidina, etc.

GRÁFICO N° 6

**Prescriptor del Medicamento Admisnistrado en Pacientes Diagnosticados con RAM Dérmica**



FUENTE: Expedientes Clínicos

De acuerdo al origen de la prescripción, de los 7 casos con reacciones dérmicas, se encontró que los médicos residentes prescribieron en el 57% de los casos reportados con reacciones adversas cutáneas (4 prescripciones) en segundo orden los Internos (43% correspondientes a 3 prescripciones). Los médicos especialistas no prescribieron medicamentos según datos del expediente clínico de los casos.

## IX. DISCUSIÓN

El presente estudio fue realizado en base a la revisión de 63 expedientes clínicos correspondientes a igual número de pacientes ingresados al servicio de Medicina Interna, obteniéndose 7 casos con dermatosis; los pacientes varones obtuvieron mayor frecuencia de ingreso a esta sala.

Al analizar los resultados obtenidos en los casos en estudio puede afirmarse que, en relación a la edad, las reacciones adversas predominaron en el grupo de edad de 45 a 59 años; según Arenas<sup>(20)</sup> estas reacciones se presentan más frecuentemente entre las edades de 21 y los 30 años. Según el estudio de Pudukadan<sup>(35)</sup> realizado en el sur de la India, el grupo etario en que predominaron este tipo de afectos adversos fue en los pacientes entre los 20 y 39 años; por otro lado, en el estudio realizado en el Centro Nacional de Dermatología de Nicaragua los grupos etarios más afectados fueron entre los 0 a 15 años y entre los 16 a 30 años, en igual proporción. Estos datos difieren con los hallazgos encontrados en este estudio.

Al efectuar una revisión sobre reacciones adversas cutáneas a medicamentos realizada por Sharma Vk<sup>(16)</sup> y por Arévalo<sup>(17)</sup> se menciona que éstas reacciones son raras en infantes y niños, pero que ocurren con mayor frecuencia al aumentar la edad del individuo especialmente en mayores de 65 años por factores como la polifarmacia, cambios farmacocinéticas propios de la edad geriátrica, alteración de la homeostasis y la presencia de múltiples patologías. Este último aspecto tiene cierta similitud con los hallazgos de este estudio, ya que se encontraron 2 pacientes mayores de 65 años que presentaron reacciones adversas cutáneas y con pluripatologías.

En este estudio se ha pretendido identificar la frecuencia de reacciones adversas de tipo dermatológicas reportadas en los expedientes clínicos de los pacientes ingresados durante el periodo de estudio, reportándose como resultados la presencia de dermatosis en una frecuencia de 11% del total de ingresos efectuados, este hallazgo no es similar al reportado por autores como García<sup>(31)</sup> en el que reporta en su estudio datos de un 3% a 5% de efectos adversos en la piel causados por la medicación de antibióticos y AINES.

Las reacciones adversas cutáneas predominaron en el sexo femenino, ya que de 7 casos reportados 4 eran mujeres, lo cual coincide con lo descrito en la literatura revisada<sup>(12,16, 20, 34, 35)</sup>

en la cual se describe que las mujeres son más susceptibles en proporción 2:1 que los hombres a desarrollar reacciones adversas a medicamentos por factores inherentes a los individuos.

En la presente investigación se reportaron 7 casos de dermatosis en adultos de los cuales se hizo un análisis para clasificar dichos efectos y que pudieron clasificarse como Probables debido a que principalmente estos efectos no pudieron ser explicados por las características propias de la enfermedad, es decir, por la evolución natural de la enfermedad en el paciente, así mismo estos efectos mostraron un patrón de respuesta conocido y presentaron además una razonable relación temporal respecto a su administración y aparición del efecto. Al analizar el efecto-fármaco se pudo constatar además que estas reacciones pudieron clasificarse como tipo B no predecibles por su carácter inmunoalérgico y probablemente idiosincrásico.

La mayoría de los pacientes del estudio presentaron reacciones adversas cutáneas moderadas y sólo una severa, resultados que difieren a los encontrados en los estudios realizados por Pudukadan<sup>(35)</sup> en el sur de la India y Martínez<sup>(12)</sup> en el Centro Nacional de Dermatología de Nicaragua, por el hecho que en estos dos estudios se encontraron mayor número de reacciones adversas severas (30% y 9.5%, respectivamente). En este estudio sólo se presentó una reacción adversa severa (14% del total de casos) probablemente inducida por Alopurinol, aunque no fue posible precisar si este medicamento uricosúrico fue el responsable de dicha reacción. Otro aspecto a destacar fue que no se reportó ningún caso de mortalidad entre los pacientes del estudio.

A continuación se discuten los casos reportados de reacciones adversas cutáneas durante el periodo de estudio:

#### **Caso N° 1:**

Paciente del sexo femenino y perteneciente al grupo de edad de 45-59 años, ingresó al Hospital con diagnóstico de Síndrome Nefrítico. Durante su estancia hospitalaria fue diagnosticada con Síndrome de Steven Johnson y Eritema Multiforme. La historia farmacológica de la paciente incluye el uso de Nitrofurantoína y Alopurinol. Según los reportes de Farmacovigilancia, en la aparición del Síndrome de Steven Johnson los medicamentos más implicados son: Sulfamidas, Tioacetazona, Alopurinol, Isoniazida, Barbitúricos,

Difenilhidantoína, Clorpromacina, Carbamazepina, Clotrimazol, Fenilbutazona, Eritromicina, Rifampicina, AINES, Ampicilina, Piroxicam, Diltiazem, Aminopenicilinas, Cefalosporinas, Fluoroquinolonas, Vancomicina. De los medicamentos antes mencionados, podemos deducir que el medicamento causal de dicha reacción adversa probablemente fue el Alopurinol, ya que a pesar de ser ampliamente utilizado en el tratamiento de la hiperuricemia primaria y secundaria y ser considerado un fármaco relativamente seguro, se ha asociado a reacciones de hipersensibilidad potencialmente graves.

El Alopurinol inhibe la síntesis del ácido úrico, que se forma a partir de la oxidación de la hipoxantina y la xantina, una reacción catalizada por la enzima xantinaoxidasa. Se trata de un análogo de la hipoxantina que, junto con su metabolito principal, el oxipurinol, inhibe la acción de esta enzima y así da lugar a una disminución de la concentración de ácido úrico.<sup>(36)</sup> Los efectos indeseables más frecuentemente reportados son las reacciones cutáneas. A menudo este síndrome se presenta con erupciones maculopapulares pruriginosas que aparecen en un 10% de los pacientes tratados. En el caso en estudio, se logró determinar que dicha presentación morfológica de la lesión en la piel estuvo presente. También se han descrito neuritis periférica, alopecia, hipertensión arterial, alteraciones del gusto, náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, cefalea, mareo y vértigo, así como efectos graves pero menos frecuentes, como insuficiencia renal aguda, agranulocitosis y anemia aplásica.<sup>(37, 38)</sup> Esta reacción adversa según el algoritmo propuesto por Karch y Lasagna puede considerarse como probable ya que se determinó la existencia de una secuencia temporal (la administración previa del fármaco sospechoso), está reportada en la farmacopea como efecto adverso producido por los fármacos administrados y mejoró al suspender el fármaco sospechoso. Es necesario destacar que la paciente en estudio, estuvo bajo tratamiento con Nitrofurantoína, este antiséptico urinario también está implicado en la aparición de Síndrome de Steven Johnson, sin embargo, la frecuencia relativa con que produce esta reacción dérmica grave es menor comparada con el Alopurinol. Al realizar el análisis de imputabilidad para el diagnóstico de reacciones adversas, la Nitrofurantoína al igual que el Alopurinol tienen iguales posibilidades de producir el síndrome en mención, por todo lo anteriormente dicho se puede concluir que para determinar el fármaco causal de esta reacción adversa es necesario una revisión exhaustiva de la historia farmacológica (dosis utilizadas, duración del tratamiento, laboratorio fabricante, etc.) y posiblemente exámenes de laboratorio (para valorar niveles séricos del fármaco causante).

**Casos N° 2, 3,4 y 5:**

Los casos 2, 3, 4 y 5 de este estudio tienen relación entre sí ya que reportaron el mismo tipo de reacción cutánea: Eritema Multiforme.

El segundo caso correspondió a una paciente femenina que pertenece al grupo de edad entre 18-29 años. Se le administró como tratamiento intrahospitalario Dicloxacilina, Ibuprofeno, Penicilina Benzatínica y Heparina. Los medicamentos reportados por la literatura farmacológica como inductores de Eritema Multiforme son: Barbitúricos, Codeína, Etosuximida, Fenilbutazona, Fenitoína, Penicilinas, Salicilatos, Sulfamidas, Tetraciclinas y Tiazidas. De los medicamentos anteriores, se determinó que las Penicilinas son las probables causantes de dicha reacción dérmica ya que éstas constituyen las reacciones de hipersensibilidad de aparición inmediata, acelerada o tardía y de gravedad variable, desde erupciones cutáneas hasta la reacción anafiláctica inmediata a su inyección. Su incidencia es del 1 al 5% incluyendo desde la forma más leve hasta la más grave; sin embargo, las reacciones anafilácticas sólo aparecen en el 0.2% de los pacientes, siendo mortales en el 0.001% de los pacientes.

El segundo paciente con diagnóstico de Eritema Multiforme (caso N° 3) fue del sexo masculino entre las edades de 45-59 años, presentó historia de empleo intrahospitalario de Penicilina Benzatínica, Dicloxacilina, Gentamicina, Ibuprofeno, Heparina, Clindamicina, Ketoconazol e Insulina.

El tercer paciente con igual diagnóstico al anterior (caso N° 4) fue un paciente masculino entre las edades de 75-90 años, que presentó Micosis con Celulitis sobreagregada más enfermedad de Parkinson. Se le administraron los siguientes medicamentos: Dicloxacilina, Fluconazol, Gluconato de Calcio, Difenhidramina, Cimetidina, Levodopa, Sucralfato.

Para todos los casos anteriores, el análisis de imputabilidad de la reacción adversa en estudio (Eritema Multiforme) puede tener un grado de complejidad relativa debido a que existe una secuencia temporal en todos los casos antes mencionados, además esta reacción es conocida por su relación fármaco causante-aparición del efecto adverso. En este último aspecto, la polifarmacia empleada en los pacientes y la pluripatología presente en ellos dificultó el análisis respecto al fármaco causal o sospechoso de propiciar la aparición del evento adverso.

El caso particular del paciente N° 5, masculino que pertenece al grupo de edades entre los 45-59 años, fue diagnosticado con Eritema Multiforme durante su hospitalización. Los medicamentos que se le administraron fueron: Dicloxacilina, Acetaminofen, Piridoxina, Tiamina, Gluconato de Calcio, Sucralfato, Hierro y Difenhidramina. La causa de su hospitalización fue Síndrome de Abstinencia Alcohólica. Como se puede observar, el síndrome en mención no representa una causa alternativa que explique la aparición del eritema; por otro lado, la imposibilidad de re-exponer al paciente a estos fármacos es prácticamente antiético y no justificaría el diagnóstico definitivo de la reacción dérmica.

La imputabilidad del medicamento como causante de estas reacciones adversas puede establecerse si existiera la posibilidad de re-exponer a estos pacientes (casos N° 2 al 5) a los medicamentos y determinar en cada uno de ellos si reaparece el eritema. Como se menciona anteriormente, esta estrategia diagnóstica es impracticable en estos pacientes.

En conclusión para estos pacientes, la posibilidad de que alguno de los fármacos haya producido la reacción adversa está clasificada según Karch y Lasagna como posible.

#### **Caso N° 6:**

Paciente del sexo femenino entre las edades de 55-59 años, diagnosticada con Urticaria durante su hospitalización. Se le medicó Difenhidramina como tratamiento de la intoxicación alimentaria por la que fue hospitalizada. Es conocido que los medicamentos que inducen con mayor frecuencia urticaria son: Ácido acetilsalicílico, Barbitúricos, Penicilinas y Sulfamidas. Al no poder contar con una buena historia farmacológica de la paciente no se pudo establecer si esta estuvo expuesta recientemente a estos fármacos; por otro lado, la intoxicación alimentaria podría explicar la aparición de este efecto adverso, sin embargo, según el expediente clínico del caso en estudio, la urticaria apareció dos días después de iniciado el tratamiento intrahospitalario. De no existir este dato se pudo haber sospechado que la intoxicación por alimentos originó el fenómeno de urticaria y que la paciente ya haya llegado al hospital con este problema.

Al realizar el análisis de imputabilidad para este caso, se pudo concluir que la reacción adversa presentada es dudosa que haya sido causada por la Difenhidramina; aunque, no se descarta

una posibilidad de clasificarla como condicional si se pudiera contar con un análisis más exhaustivo de su historia farmacológica.

### **Caso N° 7:**

Paciente femenino entre las edades de 75-90 años, reportó Dermatitis Exfoliativa. Los medicamentos administrados fueron: Hidrocortizona, Cimetidina, Difenhidramina, Glibenclamida y Alopurinol. La Dermatitis Exfoliativa es causada por: Barbitúricos, Fenilbutazona, Fenitoína, Penicilinas, Quinidinas, Sales de oro y Sulfamidas.

La totalidad de los efectos adversos dérmicos reportados durante el periodo de estudio fueron de reacciones adversas maculares de tipo fotosensibilidad y de tipo maculopapular para el caso de Steven Johnson, las cuales pueden explicarse por mecanismos inmunológicos que solamente ocurren en individuos susceptibles. Asimismo, al analizar los medicamentos implicados y los prescriptores de dichas sustancias se pudo observar que de acuerdo a la clasificación morfológica de la dermatosis inducidas por medicamentos<sup>(12, 13, 16, 19, 34)</sup> los efectos adversos reportados se pueden clasificar como eritemas multiformes de tipo moderado y también de tipo grave para el caso de Steven Johnson, el cual es a la vez una erupción exantemática. También se reportaron casos de erupciones fotosensibles (Dermatitis Exfoliativa) y Urticaria. En estudios previos como los realizados por Fiszenson- Albala<sup>(14)</sup> en el año 2003 y Pudukadan<sup>(35)</sup> en el 2004 realizado en el sur de la India y Martínez<sup>(12)</sup> en Nicaragua (2000-2001), el patrón morfológico más común lo constituyeron las erupciones exantemáticas, seguidas por eritema pigmentado fijo y urticaria-angioedema, lo cual es similar a nuestros resultados.

Según la clasificación de reacciones adversas de Vervloet y Durham<sup>(39)</sup> estas reacciones pueden deberse a dos situaciones:

- 1) Susceptibilidad de caracteres genéticos (como una reacción alérgica pero sin la especificidad inmunológica).
- 2) Según el grado de exposición al fármaco y la vía de administración.

Los siguientes medicamentos fueron prescritos durante la estancia hospitalaria de los 7 casos en estudio, como puede observarse, algunos de ellos pueden producir reacciones adversas cutáneas según lo reportado por la literatura farmacológica y diferentes investigadores por medio del sistema de farmacovigilancia. Los medicamentos administrados fueron: Alopurinol,

Nitrofurantoína, Hidrocortisona, Difenhidramina, Ranitidina, Dicloxacilina, Ibuprofeno, Penicilina Benzatínica, Heparina, Gentamicina, Clindamicina, Ketoconazol, Acetaminofen, Insulina, Fluconazol, Gluconato de Calcio, Cimetidina, Levodopa, Sucralfato, Piridoxina, Tiamina, Glibenclamida. Los medicamentos antes mencionados pueden provocar potencialmente interacciones o aparición de reacciones adversas, principalmente cuando se utilizan conjuntamente, tal fue el caso de los individuos en estudio.

La terapia hospitalaria de la mayoría de pacientes estuvo compuesta, a como se pudo observar en la sección de resultados, por un promedio de seis medicamentos diferentes siendo en su mayoría antibióticos y fármacos para tratar alguna sintomatología, todo esto podría contribuir a la aparición de una dermatosis producida por fármacos.

Según los datos reportados en el presente estudio, el porcentaje y frecuencia de aparición de estos fenómenos en la piel podría deberse a una sub-valoración de las reacciones dérmicas en pacientes adultos o bien a la posibilidad de otras causas que expliquen el fenómeno.

Conocer estos datos es importante ya que reafirma que las reacciones adversas cutáneas provocadas por medicamentos representan un problema común en la práctica clínica y que es necesario una minuciosa anamnesis y evaluación del riesgo–beneficio antes de prescribir un medicamento, aunque este sea administrado a dosis adecuada.

La susceptibilidad para presentar una reacción adversa dérmica está determinada por diferentes factores de riesgo, uno de éstos es la edad la cual influye considerablemente en la frecuencia y reporte de dichos efectos: la susceptibilidad es simplemente mayor conforme se avanza en edad, principalmente por fenómenos que afectan la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos así como el uso de fármacos con margen terapéutico estrecho.

La detección de las reacciones adversas depende no sólo de la frecuencia de las evaluaciones y validez del método de monitoreo, sino también a la sensibilidad y factibilidad de la metodología empleada. En nuestro medio la factibilidad de un sistema de farmacovigilancia para la detección de reacciones adversas de baja frecuencia como son las dérmicas es muy cuestionable debido a la cultura médica de reportar con muy poca frecuencia eventos adversos,

debido posiblemente a la falta de cultura organizacional respecto al tiempo empleado para estos métodos y la probabilidad del poco interés para detectar este tipo de reacciones.

El área de estudio de esta investigación se caracteriza por ser un hospital escuela en el cual el trabajo asistencial recae en los médicos en especialización (residentes) y médicos recién egresados (médico interno). Como se pudo constatar, el grupo de médicos residentes fue el de mayor frecuencia de prescripciones en los pacientes ingresados y atendidos en las salas de Medicina Interna, esta característica es válida para muchos centros de formación médica tales como: El Centro Nacional de Dermatología, Hospital Lenín Fonseca, Hospital La Mascota de Managua, etc.

No se puede llegar a una conclusión sobre la frecuencia e incidencia de estas reacciones debido a las características de la investigación y el periodo en el que se efectuó la misma; sin embargo, los datos reflejados proporcionan una idea de la relativa frecuencia y la gravedad que estas reacciones provocan.

## X. CONCLUSIONES

1. Los pacientes involucrados en el estudio se caracterizan por ser en su mayoría del sexo masculino y con edades correspondientes entre 30 y 44 años.
2. De los expedientes clínicos revisados en la sala de Medicina Interna, se determinó un 11% de frecuencia de reacciones dérmicas reportadas, siendo mayoritariamente las de tipo Eritema multiforme, luego le siguen en orden de frecuencia: Urticaria, Dermatitis Exfoliativa y Síndrome de Steven Johnson.
3. En relación a la clasificación, de acuerdo a la gravedad de los efectos dérmicos reportados se puede concluir que éstas fueron en su mayoría moderadas, con un sólo caso de grado severo y sin reportes de reacciones leves y mortales.

Según el patrón morfológico, las reacciones se caracterizaron por ser eritemas multiformes de tipo leve-moderado y Steven Johnson, erupciones fotosensibles y urticaria.

En base a su relación efecto-fármaco, pueden clasificarse de tipo B no predecibles por sus características inmunoalérgicas e idiosincrasia.

Según Karch y Lasagna (algoritmo de imputabilidad) estas reacciones adversas fueron clasificadas como probables y posibles. Una de ellas se consideró dudosa.

4. La mayoría de los pacientes con reacción dérmica o no, recibieron el medicamento sospechoso de inducirlos por prescripción de un médico residente o bien, por un médico interno.

## **XI. RECOMENDACIONES**

- 1.** Continuar, a través de esta propuesta y su protocolo, con estudios monográficos que evalúen la frecuencia de dermatosis inducidas por medicamentos y a su vez la información obtenida ponerla a la disposición del personal de salud, a los estudiantes de ciencias de la salud y a la población en general, ya que no se disponen de datos concretos sobre la frecuencia de estas enfermedades.
- 2.** Brindar la importancia que se merecen las enfermedades dermatológicas, diagnosticándolas adecuadamente, y además, plasmarlas en los expedientes clínicos.
- 3.** Investigar ante cada dermatosis la probabilidad de que sea una reacción adversa cutánea a algún medicamento administrado, sobre todo en pacientes adultos jóvenes femeninos.
- 4.** Hacer conciencia a los médicos que al prescribir un medicamento valoren el riesgo potencial de que se produzca una reacción adversa cutánea en relación al beneficio para el paciente.

## XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Capítulo 5. **“Generalidades sobre los fármacos”**.  
[http://www.msd.es/publicaciones/mmerck\\_hogar/seccion\\_02/seccion\\_02\\_005.html](http://www.msd.es/publicaciones/mmerck_hogar/seccion_02/seccion_02_005.html)
2. Hepler CD, Strand LM. **“Opportunities and responsibilities in pharmaceutical care”**.  
Am J Hosp Pharm, 1990; 47:533-543
3. Rodríguez González, Pedro Luis. **“Enfermedades de la piel inducidas por medicamentos en pacientes pediátricos”**.  
<http://www.ilustrados.com/publicaciones/EEEZEVVIVpWkXggaFz.php>
4. Manasse HR Jr. **“Medication use in an imperfect world: drug misadventuring as an issue of public policy, part 1”**. Am J Hosp Pharm, 1989; 46:929-944
5. **“S.O.S. farma”** (Sistema Orientativo de Síntomas Farmacoinducidos :“Las Reacciones adversas a los medicamentos y su acercamiento epidemiológico”. 1995; 1
6. Schlienger RG. **“Management of adverse drug effects”**. Ther Umsch 2000 Sep;57 (9):584-590
7. Lazarou J et al. **“Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients”**. J Am Med Assoc ;1998, 279:1200-1205
8. Pirmohamed M, et al. **“Adverse drug reations: current status”** Br Med J;1998, 316:1295-1298
9. Jaramillo O. **“Manifestaciones cutáneas de las reacciones alérgicas a medicamentos”**. Rev. Mexicana de Dermatología. 1996. Pág. 148.
10. Bachot N, Roujeau JC. **“Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions”**. Am J Clin Dermatol. 2003;4(8):561-72
11. Gry Prieto J. **“Eritemas medicamentosos fotoalérgicos en: Dermatología”**. Editorial Científica Médica. 2002
12. Martínez Morales, Elbia Urania. **“Manifestaciones Dermatológicas sospechosas de ser inducidas por medicamentos en pacientes que acuden a consulta externa del Centro Nacional de Dermatología “Dr. Francisco Gómez Urcuyo” de Agosto 2000 a Enero 2001”**.
13. Fitzpatrick, Thomas B, et al. **“Dermatología en medicina general”**. 5ª edición. Editorial médica panamericana 2001. Pág: 1724- 1733.
14. Fiszenson-Albala F. et al. **“A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting”**. Br J Dermatol. 2003 Nov;149 (5):1018-22.

15. American Academy of Dermatology. **“Guidelines of care for cutaneous adverse drug reactions”**. J AM Acad Dermatol 1996; 35: 458-61.
16. Sharma Vk, Sethuraman GG. **“Adverse cutaneous reactions to drug: an overview”**. J Postgrad Med 1996; 42: 15-22.
17. Arévalo López, Alfredo. **“Farmacodermias. Programa de Actualización Continua en Dermatología”**. 1(3): 19-28. 2000.
18. Cordero, Alejandro; et al **“Manifestaciones cutáneas de Enfermedades Sistémicas: Atlas a color y texto”**. 1ª ed. Editorial Médica Americana 1997. Pág. 343- 371.
19. Habif, Thomas P. **“Clinical Dermatology”**. 3a edición. Mosby 1996. Pág: 409– 441.
20. Arenas, Roberto. Dermatología: Atlas, diagnóstico y tratamiento. 2ª ed. México. McGraw. Hill Interamericana; 1996, Pág. 49-57.
21. Park BK et al. **“Role of drug disposition in drug hypersensitivity: a chemical, molecular and clinical perspective”**. Chem. Res Toxicology 1998; 9:969-988.
22. Schlienger RG et al. **“Lamotrigine-associated anticonvulsivante hypersensitivity síndrome”**. Neurology 1998, 51:1172-1175.
23. Dahlin DC, et al. **“N-acetyl-p-benzoquinoneimine: a cytochrome P450-mediated oxidation product of acetaminophen”**. Proc. Natl Acad. Sci 1984, 81:1327-1331.
24. Nelson SD, et al. **“Mechanisms of the formation and disposition of reactive metabolites, that can cause acute liver injury. Drug Metab”**. Rev 1995,27:147-177.
25. Venning GR. **“Rare and serious adverse reactions”**. Med Toxicol, 1987; 2:235-241.
26. Laporte, J.R; Tognoni, G. **“Principios de epidemiología del medicamento”**. 2ª ed. Barcelona, España. Ediciones Científicas y Técnicas. 1993. pág.: 102 – 159.
27. Daroca P, Fontela JL, Garcia JC, Hoyos M, Villarreal O. **“Manifestaciones clínicas por órganos y sistemas de las reacciones alérgicas a drogas”**. Ed. Luzán 5 S.A. *Tratado de Alergología e Inmunología Clínica*. Primera edición. Tomo VII. 75-142.
28. Harats N, Shalit M. **“Carbamazepine induced vasculitis”**. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1987; 50(9):1241-1243.
29. Roujeau JC, Stern RS. **“Severe adverse cutaneous reactions to drugs”**. N Engl J Med, 1994; 331:1272-1285.
30. Roberts D L, Marks R. **“Skin reactions to Carbamazepine”**. Arch Dermatol, 1981; 117: 273-275.
31. García, Antonio G. **“Índice de Especialidades Farmacéuticas. Prescripción racional de fármacos”**. EDMINSA. Intercon 1990. Pág. N°95-99

32. Muñiz Calderón, Doris Margarita. **“Reacciones Adversas cutáneas Sospechosas de ser inducidas por Medicamentos en pacientes que acudieron a consulta externa del Centro Nacional de Dermatología “Dr. Francisco J. Gómez Urcuyo” del 15 de Agosto del 2004 al 15 de Febrero del 2005. Managua, Nicaragua. Mayo del 2005.**
33. Arnold, Harry L. Jr; Odom, Richard B; James, William D. Andrews. **“Tratado de Dermatología”**. 4ª Edición. Ediciones Científicas y Técnicas, S. A. 1993. Pág. N° 119-135
34. Braun Falco, Otto et al. **“Dermatoly”**. 3ª Edición. New York. Espringer Verlag. 1991. Pág. N° 275-291
35. Pudukadan David, Thappa DevinderMohan. **“Adverse cutaneous drug reactions: clinical pattern and causative agents in a tertiary care center in South India”**. Indian J Dermatol 2004; 70: 20-24
36. Insel PA. En: **“Goodman and Gilman’s The pharmacological basis of therapeutics”**, 9ª ed, dir por A Goodman Gilman, JG Hardman, LE Limbird, PB Molinoff y RW Ruddon. Nueva York: McGraw-Hill, 1996:617.
37. Biscarini L. En: **“Meyler’s side effects of drugs”**, 13ª ed, dir per MNG Dukes. Amsterdam: Elsevier, 1996:250-1.
38. Martindale. **“The Extra Pharmacopoeia”**, 31ª ed. Londres: The Royal Pharmaceutical Society, 1996.
39. Vervloet, Daniel; Durham, Stephen. **“ABC of allergies: Adverse reactions to drugs”**. *BMJ* 1998; 316:1511-1514 (16 May).

# XIII. ANEXOS

## FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

**“Frecuencia de la dermatosis inducidas por medicamentos en pacientes de medicina interna del HEODRA durante los meses de Noviembre a Diciembre del 2007”.**

No de ficha: \_\_\_\_\_

No de expediente: \_\_\_\_\_

Fecha de recolección de datos: \_\_\_\_\_

**1) Edad:** \_\_\_\_\_

- a) 18 – 29 años
- b) 30 – 44 años
- c) 45 – 59 años
- d) 60 – 74 años
- e) 75 – 90 años

**2) Sexo:** \_\_\_\_\_

- a) Femenino
- b) Masculino

**3) Presencia de reacción adversa cutánea:** \_\_\_\_\_

- a) Si
- b) No

**4) Dermatitis por medicamentos:** \_\_\_\_\_

- a) Probada
- b) Probable
- c) Posible
- d) Dudosa

**5) Reacción adversa cutánea:** \_\_\_\_\_

- a) Urticaria
- b) Eritema pigmentado fijo

- c) Eritema multiforme
- d) Síndrome de Steven Johnson
- e) Reacción acneiforme
- f) Erupción morbiliforme
- g) Erupción fotosensible
- h) Erupción liquenoide
- i) Necrólisis epidérmica tóxica
- j) Eritrodermia
- k) Síndrome de hipersensibilidad
- l) Vasculitis
- m) Hipertricosis
- n) Dermatitis ampollar
- o) Otras

**6) Gravedad de la reacción:** \_\_\_\_\_

- a) Mortal
- b) Severa
- c) Moderada
- d) Leve

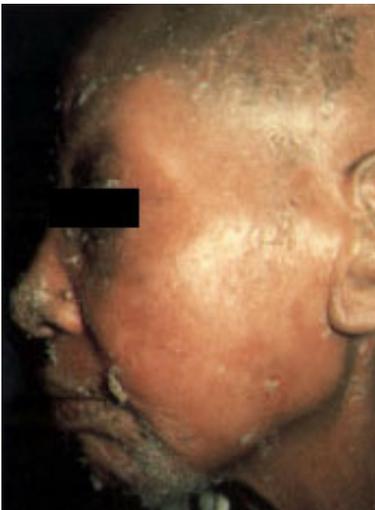
**7) Medicamentos administrados:** \_\_\_\_\_

**8) Origen de la prescripción:** \_\_\_\_\_

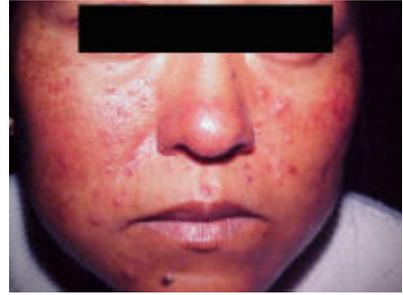
- a) Médico interno
- b) Médico residente
- c) Médico especialista
- d) Otros

## GLOSARIO ILUSTRADO

1. **Dermatosis:** Cualquier enfermedad de la piel, especialmente si no se acompaña de inflamación. / Nombre genérico de las enfermedades de la piel que se manifiestan con costras, manchas, granos o erupciones. / Término general para las enfermedades de la piel.
2. **Prurito:** El prurito o picor es una sensación desagradable y molesta de la piel que induce a rascarse. Puede ser local o generalizado.
3. **Dermatitis:** Trastorno inflamatorio de la piel caracterizado por eritema y dolor o prurito. Las erupciones cutáneas son muy variables y pueden ser exclusivas de un alérgeno, enfermedad o infección en particular. Puede ser crónico o agudo y el tratamiento es específico de su causa.
4. **Dermatitis exfoliativa:** Una inflamación generalizada de la piel con eritema y descamación que afecta a la mayor parte de la superficie cutánea. También se denomina eritrodermia.



5. **Erupción medicamentosa acneiforme:** cualquiera de las diversas reacciones cutáneas frente a medicamentos, caracterizado por la aparición de pápulas y pústula que erupciona en forma de acné con o sin comezón.



6. **Eritema:** Enrojecimiento en manchas o difuso de la piel producido por la congestión de capilares, que desaparece momentáneamente con la presión. Inflamación superficial de la piel, caracterizada por manchas rojas.



7. **Eritema pigmentado fijo:** Son reacciones consideradas fijas, caracterizadas por máculas o placas únicas o escasas, redondeadas, márgenes bien definidos, que aparecen en una localización específica, tras la exposición repetida a un fármaco. La producen habitualmente las Tetraciclinas, Pirazolonas, Barbitúricos, Anticonceptivos orales, AINES y Fenofaleína.



- 8. Eritema Multiforme:** Es una reacción aguda que afecta a la piel y a veces a las mucosas, que puede ser inducida por múltiples desencadenantes, autolimitada y con lesiones características en forma de diana.



- 9. Síndrome de Steven Johnson:** Es una variante severa del eritema multiforme, consistente en una reacción de hipersensibilización que afecta la piel y las membranas mucosas. Adicionalmente, pueden quedar implicados algunos otros órganos.



**10. Necrólisis Epidérmica Tóxica:** La Necrólisis Epidérmica Tóxica es una enfermedad cutánea en la cual la capa superficial de la piel se desprende en láminas y que puede poner en peligro la vida del paciente.

Un tercio de los casos se debe a la reacción a un fármaco, casi siempre Penicilina, Sulfamidas, Barbitúricos, Anticonvulsiantes, Antiinflamatorios No Esteroideos o Alopurinol. En otro tercio de los casos, la Necrólisis Epidérmica Tóxica aparece en el transcurso de otra enfermedad grave, complicando el diagnóstico. En el tercio restante, no se descubre la causa. Esta enfermedad es muy poco frecuente en los niños.



**11. Urticaria:** Son ronchas rojizas, elevadas y a menudo pruriginosas que aparecen en la superficie de la piel y que usualmente son una reacción alérgica a algún alimento o medicamento.

Proceso inflamatorio de la zona superficial de la piel cuya manifestación típica es el habón o roncha.



**12. Habón:** son lesiones elevadas, transitorias, determinadas por un edema localizado. Son reacciones alérgicas frecuentes producidas por reacciones medicamentosas, picaduras o mordeduras de insectos o sensibilidad al frío, al calor, la presión o la luz solar.



**13. Exantema:** Erupción cutánea como la que se produce en cualquiera de las enfermedades infecciosas propias de la infancia, como la varicela, el sarampión o la rubéola.



**14. Mácula:** Pequeña lesión plana con una coloración que destaca con respecto a la superficie cutánea circundante. Ejemplo: sarampión y rubéola.



**15. Pápula:** Lesión cutánea pequeña sólida acuminada y con un diámetro menor a un centímetro, como las lesiones del liquen plano y del acné no pustuloso.



**16. Edema:** Acumulación anormal de líquido en los espacios intersticiales, sacos pericárdicos, espacio intrapleural, cavidad peritoneal o cápsulas articulares. Puede estar causado por aumento de la presión hidrostática capilar.



**17. Angioedema:** También conocido por el término antiguo **edema angioneurótico**. Es una reacción parecida a la urticaria pero el proceso inflamatorio se localiza en la dermis profunda y en el tejido celular subcutáneo o submucosa; es una reacción aguda, edematosa, no pruriginosa, e indolora de breve duración. Afecta cara, cuello, labios, laringe, manos, pies, genitales o vísceras. Puede ser consecuencia de alergia alimentaria, por medicamentos, infección o estrés emocional, puede ser también hereditario.



**18. Vesícula:** Una vesícula es una pequeña ampolla circunscrita de menos de 1 cm, llena de líquido que puede ser claro, turbio o hemorrágico. Por regla general, el término vesícula se utiliza para referirse a una ampolla pequeña, mientras que el término bulla se utiliza para describir una ampolla de mayor tamaño.



**19. Pústula:** Pequeña elevación cutánea llena de pus.



**20. Escama:** Pequeña y fina lámina de epitelio queratinizado.

**21. Exacerbación:** Aumento de la gravedad de una enfermedad o trastorno que viene marcado por la mayor intensidad de los signos o síntomas que presenta el paciente.

**22. Erupción morbiliforme:** Erupción plana, de color rojo acompañada de barritos similares a las del sarampión.

**23. Maculopapular:** Se dice de la lesión dermatológica que se caracteriza morfológicamente por la aparición de una pápula sobre una mancha.