



*Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua  
Facultad de Ciencias Químicas*

*Escuela de Farmacia*



*Informe final para optar al Título de Licenciado Químico- Farmacéutico.*

*Dermopatias reportadas en pacientes ingresados al servicio de Medicina  
Interna del H/EODRA durante el último semestre del año 2010*

*Autoras:*

*Bra. Junniette Nicolasa Pérez Rojas.*

*Bra. Eliette Mercedes Ramírez Ocampo.*

*Tutor:*

*Dr. Byron Josué Muñoz Antón.*

*Titular de Farmacología Clínica MSc*

*Servicio Infectología MD.*

*A la libertad por la universidad.*

*León Noviembre 2011*



### *AGRADECIMIENTO.*

- Damos gracias a DIOS por este triunfo, por brindarnos la dicha de la salud, bienestar físico y espiritual y por ser fruto del Amor de dos maravillosos seres: Padres ejemplares a quienes dedicamos nuestro éxito.
  
- A nuestros PADRES por su esfuerzo, amor y apoyo incondicional durante nuestra formación tanto personal como profesional.
  
- A nuestro tutor Dr. Byron Muñoz Antón que con su profesionalismo nos orientó en la adquisición de los conocimientos necesarios para la elaboración de este trabajo.
  
- A la Universidad y su personal docente por proporcionarnos la oportunidad de desarrollarnos como profesionales y seres humanos.
  
- Al personal del Hospital Oscar Danilo Rosales Arguello por abrimos las puertas de la Institución y brindarnos la información y apoyo necesario para hacer posible este trabajo.
  
- A la VIDA por los dones recibidos que nos han permitido hacer realidad este sueño.



### *DEDICATORIA.*

- A DIOS: Quien ha iluminado mi camino, por darme valor y fortaleza para alcanzar esta meta.
  
- A MIS PADRES: **José Antonio Pérez** y **Josefa Rojas** por haberme dado la Vida y ser quien incentiva mi triunfo.
  
- A MI FAMILIA:
  - ✓ Mi Hijo **Cristopher Abraham Zapata Pérez** por ser mi inspiración y la más hermosa luz al terminar mi carrera.
  - ✓ A mi Esposo **Abraham Benito Zapata Olivas** TE AMO gracias por todo el apoyo incondicional que me has brindado durante todo este tiempo aun cuando estemos separados físicamente la distancia no ha sido impedimento para incentivar me a cada momento.
  
- Y a todas y cada una de las personas que me ayudaron de una u otra manera en estos largos años de lucha por alcanzar este triunfo.

**Junniette Nicolasa Pérez Rojas.**



*DEDICATORIA.*

- A DIOS: Por permitirme llegar a finalizar mi carrera y por darme la fortaleza, sabiduría y confianza de hacer cumplir mi sueño.
  
- A MIS PADRES: **Miguel Ramírez Sandoval y Aleyda Ocampo Ramírez** estar siempre a mi lado y darme su apoyo incondicional.
  
- A todas las personas que me apoyaron de una u otra manera en estos largos años de lucha por alcanzar este triunfo.

**Eliette Mercedes Ramírez Ocampo**



*OPINION DEL TUTOR*

El suscrito profesor titular de Farmacología y tutor del trabajo monográfico titulado: ***“Dermopatías inducidas por medicamentos reportadas en pacientes ingresados al servicio de medicina interna del HEODRA durante el último semestre del año 2010.***

Realizado por **Bra. Junniette Nicolasa Pérez Rojas** y **Bra. Eliette Mercedes Ramírez Ocampo**, considera que dicha investigación cumple con los requisitos necesarios para ser sometida a consideración del tribunal examinador que las autoridades de la Facultad de Ciencias Químicas de esta Universidad designen y a su vez ser defendida con éxito por las sustentantes ante dicho tribunal.

Durante la realización de esta investigación las autoras han demostrado mucho interés y capacidad científica, por lo que considero que se encuentran aptas para la defensa exitosa de este trabajo.

Los resultados y las conclusiones a la que llegan las autoras pueden ser útiles como un aporte al estudio de eventos adversos producidos por medicamentos y los sistemas de farmacovigilancia en el área de atención secundaria y el impacto en la Salud Pública Nicaragüense.

León, Noviembre de 2011.

***Dr. Byron J. Muñoz Antón***  
***Tutor de Investigación.***

León, 18 de Noviembre del 2011



## RESUMEN.

**Título:** “Dermopatías inducidas por medicamentos reportadas en pacientes ingresados al servicio de medicina interna del HEODRA durante el último semestre del año 2010.

**Autores:**

**Pérez Rojas, J.N; Ramírez Ocampo, E. M. Muñoz Antón B.J.**

**Palabras Claves:**

*Reacciones adversa a medicamentos, dermatopatías, tratamiento Farmacológico Intrahospitalario, farmacovigilancia, seguridad de uso de medicamentos.*

El presente estudio se clasifica como una investigación de análisis de estadísticas vitales (7). El cual registra datos de morbimortalidad de acuerdo a la presencia de efectos indeseables agudos y sub-agudos relacionados con la administración de un medicamento a nivel hospitalario. Así mismo se considera como un estudio de serie de casos caracterizándose por ser descriptivo y de corte transversal.

Tiene como objetivo fundamental determinar la frecuencia y relación causal de las dermatosis sospechosas de ser inducidas por medicamentos en pacientes ingresados al servicio de medicina Interna del HEODRA durante el último semestre del año 2010. A su vez clasificar las dermatosis sospechosas de ser inducidas por medicamentos de acuerdo al algoritmo de Kart y Lasagna según sus características clínicas y gravedad de las lesiones.

En total se estudiaron 281 casos reportados de pacientes adultos que ingresaron por diversas patologías y presentaron durante su estancia hospitalaria dermatopatías que fueron atribuidas a su medicación en el hospital. Se pudo diagnosticar 185 reacciones adversas de tipo dermatopatías de un total de 281 eventos adversos en piel. Catalogándose 101 reacciones dérmicas clasificadas como reacciones adversas posibles. Según el algoritmo de Kart y Lasagna el 29,8% del total de efectos dérmicos reportados se clasificaron como reacciones probables. 96 reacciones dérmicas en la población de estudio no fueron causadas por los medicamentos aplicados durante la estancia hospitalaria.

Respecto a la gravedad de las reacciones adversas tipo dermatopatías clasificadas como probables o posibles, se determinó que de un total de 185 eventos, 130 fueron clasificados como graves (70,2%). Solo el 12,9% del total de dermatopatías se clasificaron como efectos leves.

Se recomienda a las autoridades pertinentes de Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de León la implementación de sistemas de farmacovigilancia que incluya efectos adversos a otro nivel como neurológico, endocrino, cardiovascular.



## INDICE

- I. Introducción
- II. Antecedentes
- III. Justificación
- IV. Planteamiento del problema
- V. Objetivos
- VI. Marco de Referencia
- VII. Material y Métodos
- VIII. Resultados
- IX. Discusión y Análisis
- X. Conclusiones
- XI. Recomendaciones
- XII. Bibliografía
- XIII. Anexos



## *I. INTRODUCCIÓN*

Los avances terapéuticos de último siglo han cambiado la esperanza de vida de la humanidad. Pero aunque resulte paradójico, en la actualidad, una de las principales causas de enfermedad, y del consiguiente aumento del gasto sanitario, la constituyen los mismos medicamentos que sirven para mejorar la calidad de vida de la población. (1,2)

El efecto terapéutico de los fármacos está unido al riesgo de la producción de efectos indeseables. “las reacciones adversas producidas por medicamentos son definidas como cualquier efecto nocivo o indeseado que ocurre a dosis utilizadas para prevención, diagnóstico o tratamiento de enfermedades. Estas reacciones originan una variedad de síndromes con afección localizada o multiorgánica”. (5, 6, 9, 19,20)

Aunque es difícil establecer la frecuencia real de las reacciones adversas, ya que en muchas ocasiones no se diagnostican correctamente o bien son sub-diagnosticadas, los expertos calculan que existe una reacción adversa por cada 20 tratamientos que prescribe un profesional de la salud. Un tercio de ellas se manifiestan en la piel, por lo que se consideran que las reacciones adversas producidas en la dermis son frecuentes.

De hecho entre el 5% y el 20% de las personas hospitalizadas, sobre todo de edad avanzada y uno de cada 40 pacientes ambulatorios tienen alguna reacción dérmica medicamentosa. (2)





Solo un pequeño porcentaje de las reacciones dérmicas supone un riesgo vital o conduce a secuelas importantes. La baja frecuencia de estas reacciones hace poco probable que se detecten en los ensayos clínicos previos a la comercialización de los medicamentos.

Por lo pronto, los medicamentos asociados con un alto riesgo de este tipo de reacciones solo pueden ser identificados si los profesionales de la salud las reconocen y las informan.  
(1)

La variedad las lesiones dificulta su diagnóstico, así como el hecho de que se tomen variados medicamentos, por otro lado la suspensión de aquellos medicamentos destinados a sostener una función vital es prioritaria ante la sospecha de reacción dérmica severa y complica más su diagnóstico.

Existen síntomas y signos que solo permiten al profesional de la salud identificar los casos realmente graves, en donde compuestos asociados con este tipo de reacciones solo pueden ser identificados si el personal de salud sospecha que existe relación, causa – efecto y posteriormente lo informa; finalmente se pueden concluir que la prevención sigue siendo la medida más eficaz contra las reacciones dérmicas graves.

El conocer los medicamentos asociados con mayor riesgo y las poblaciones más susceptibles al desarrollo de estas reacciones; puede disminuir la morbilidad, el gasto sanitario y el impacto que este tipo de problemas producen en la salud de la comunidad Nicaragüense. (1)



## *II. ANTECEDENTES*

Las reacciones adversas a los medicamentos de tipo dermatológico se caracterizan porque solo un pequeño porcentaje de estas supone riesgo vital al usuario del medicamento o bien conducen a secuelas importantes. (2,4)

El diagnóstico de las reacciones adversas a los fármacos son relativamente infrecuentes, es difícil determinar su incidencia, gravedad y efectos finales sobre la salud. La información disponible proviene de la evaluación de los pacientes hospitalizados, estudios epidemiológicos, estudios previos a la comercialización y declaraciones voluntarias y especialmente en el sistema Medwatch de la Food and Administración (FDA) de los Estados Unidos (2010-2011). (4)

En una revisión sistemática de las publicaciones sobre reacciones dérmicas a fármacos en diferentes páginas webs: biblioteca virtual de la salud, Minsa y monografias.com, se encontraron los siguientes estudios:

En Finlandia se realizaron dos estudios Multicéntricos (1966 – 1976 y 1980 – 1995); teniendo ambos como objetivo principal realizar una clasificación morfológica de los casos más comunes de reacciones dérmicas producidas por medicamentos, siendo las exantemáticas (46%), eccematosas (39%), urticarias y angiodemas (23 – 27%) con una variabilidad de 4 % en el segundo estudio, la más frecuentes fueron atribuidas a medicamentos como las sulfamidas y penicilina. (5, 15,17).



Un estudio realizado en París, Francia (2000 – 2009) por Fiszenson – Albala, Auzerie V, Mahe E, cuyo objetivo fue estudiar las características epidemiológicas de las reacciones adversas dérmicas inducidas por medicamentos, determinó que las reacciones dérmicas fueron principalmente de tipo exantematosas (56%) y los medicamentos asociados principalmente fueron los antibióticos, sobre todo penicilina. (5,14)

Pudukadan D, Thappa D and Mohan (2003 – 2008) en el sur de la India indagaron el espectro clínico de las reacciones adversas dérmicas por medicamentos, reportándose que la erupción más común observada fue la erupción fija por medicamentos (31.1%) y la máculopápula (12.2%). Los medicamentos relacionados con efectos adversos más frecuentemente fueron cotrimoxazol y daxona. (5,18)

En el centro Nacional de Dermatología “Dr. Francisco J. Gómez U” Managua, Nicaragua (2000 -2002) y (2004 -2006) se realizaron dos estudios los cuales caracterizaron las reacciones adversas dérmicas sospechosas de ser inducidas por medicamentos. Ambos trabajos tuvieron los siguientes resultados:

- 1) las reacciones más frecuentes fueron las acneiformes (30%) y eritemas pigmentados fijos (28.3%)
- 2) Los medicamentos más asociados a las reacciones adversas dérmicas fueron sulfonamidas, corticoides y AINES. (5,17)

En estas investigaciones sobre reacciones dérmicas producidas por medicamentos las cifras de éstas variaron, las manifestaciones más frecuentes fueron las exantemáticas, eritema pigmentado fijo y acneiforme y los medicamentos más comúnmente afectados con reacciones dérmicas fueron antimicrobianos (sobre todo sulfamidas y penicilinas).



Como se puede observar, en diferentes partes del mundo se han llevado a cabo estudios relacionados con reacciones adversas dérmicas, producidas por medicamentos tanto de forma generalizada o específicamente sobre aquellas reacciones adversas medicamentosas graves (síndrome de Steven – Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), así como en relación con un grupo farmacológico específico (antirreumáticos). (3, 4,7)

En Nicaragua también se cuentan con estudios actuales relacionados con este fenómeno pero solo en la capital. En León se han efectuado estudios a nivel intrahospitalario sobre esta problemática en poblaciones pediátricas sin embargo el número de casos, según los autores (Y. Araúz, BJ Muñoz y Cols.2007) no permite aportar datos concluyentes sobre la epidemiología de los efectos adversos o enfermedades dermatológicas relacionadas con otros factores causales, lo que no ha permitido tener una idea de la magnitud de este problema en relación a las dermatosis inducidas por medicamentos y su consecuencia en el ámbito sanitario.



### *III.. JUSTIFICACION*

Las reacciones adversas dérmicas ocurren en 2% de todos los tratamientos y son más frecuentes en mujeres, ancianos y pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). La mayor parte de las erupciones dérmicas producidas por medicamentos son leves, pero el problema radica en que estos pueden ser el inicio de las reacciones severas. (1)

Cuando ocurren tales formas de toxicidad el profesional de la salud debe realizar una intervención oportuna con el fin de limitar el daño final asociado con el medicamento. (3)

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 este, así como su asociación con toxicidad visceral (ejemplo: síndrome de piel escaldada y síndrome nefrótico). (3) Por lo que se puede decir que a nivel físico y emocional estas reacciones adversas dérmicas le provocan trauma al paciente en particular.

El registro de la piel es una expresión concreta de la relación entre el mundo interno y el externo. En donde la piel ocupa una posición relevante como órgano de comunicación y tiene un importante rol en la sociedad. (7) Estos trastornos además de ser molestos tienden a complicarse severamente, producen directa o indirectamente un importante impacto emocional lo que modifica las relaciones personales, con su entorno general.



La edad del paciente y la localización de las lesiones tienen una importante variable, influye en la imagen que el adulto tiene de sí mismo.

Por lo que se puede observar, las reacciones adversas dérmicas por medicamentos de acuerdo a su gravedad pueden variar, llegar a producir grandes secuelas que invalidan al paciente por un tiempo prolongado, afectar por completo la salud física como mental del individuo, en cuyo caso representará además un problema económico por los gastos diversos relacionados con el costo de hospitalización y la asistencia médica que pueden ser considerables.

A pesar del impacto de las mismas, en el Hospital Escuela de León y en el país existen pocos datos que las documenten, debido a problemas relacionados quizás 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*

En el Hospital Escuela de León y a nivel nacional, existen pocos datos que documenten la frecuencia relativa, gravedad e impacto en la calidad de vida en el paciente que sufre reacciones dérmicas de origen farmacológico, debido a problemas relacionados quizás con la escasa sospecha clínica, diagnóstico y notificación de las mismas, tanto por los pacientes o por el personal de salud.

El arduo diagnóstico de las reacciones adversas de tipo dermatológico incluye los eventos clínicos adversos originados por complicaciones de las enfermedades de los pacientes que 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 de las mismas.

**Por lo tanto:**

¿Cuál es la frecuencia de las Dermatopatías presentadas en pacientes adultos internados al HEODRA en el último trimestre del año 2010, causados o inducidas por medicamentos administrados en el período en estudio?



## V. OBJETIVOS

### ➤ OBJETIVO GENERAL:

Determinar la relación causal de las dermatosis sospechosas de ser inducidas por medicamentos en pacientes pediátricos ingresados en el HEODRA durante el último trimestre del año 2010.

### ➤ OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Determinar las características de los pacientes según edad, medicación prescrita y comorbilidad o causa de ingreso hospitalario.
2. Clasificar las dermatosis sospechosas de ser inducidas por medicamentos según sus características clínicas y gravedad de las lesiones.
3. Identificar en lo posible el medicamento implicado como causal de la dermatosis de acuerdo al algoritmo de Kart modificado.





## VI. MARCO TEORICO

### 1. DEFINICIONES

Una reacción adversa producida por un medicamento se define como “cualquier efecto perjudicial o indeseado que se presenta tras la administración de la dosis normalmente utilizada en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o el tratamiento de enfermedades” (5 y 20).

Una reacción adversa dérmica causada por un fármaco 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. (5, 9, 11, 13,16)

“Una reacción adversa dérmica provocada por algún medicamento es 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. Estas reacciones pueden producirse mediante mecanismos inmunológicos (hipersensibilidad) aunque con mayor frecuencia son de tipo A o inmunológico por toxicidad directa, intolerancia, respuesta farmacológica, respuestas idiosincrásicas, alteraciones del metabolismo o interacciones farmacológicas y en muchos casos el mecanismo patógeno no llega a conocerse”. (5, 19, 10, 11, 13,16).

En forma convencional las reacciones adversas dérmicas provocadas por la aplicación tópica de un medicamento son abordadas como una forma de dermatitis por contacto, más que como una farmacodermia. (5,11)



## 2. EPIDEMIOLOGÍA

Dentro de las reacciones adversas causadas por medicamentos, la manifestación cutánea – mucosas representan el efecto adverso más frecuente presentándose entre el 25 y 30 %. Afectan el 2 – 3% de pacientes hospitalizados (5, 13, 16, 17,20)

Aunque es indudable que las reacciones adversas dérmicas 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. 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. (5,11)

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 acetil salicílico y antiinflamatorios no esteroideos como el piroxican. (5, 10,17)

Muchos compuestos pueden producir el mismo tipo de lesiones y un solo compuesto, varios tipos de reacciones en individuos distintos o en el mismo en épocas diferentes. (5, 10, 16,17). Sin embargo la susceptibilidad para presentar una reacción adversa dérmica a medicamentos está determinada por diferentes factores de riesgo, la mayoría de estos son inherentes a los individuos expuestos:

1. **EDAD:** Las reacciones adversas a medicamentos son raras en infantes o lactantes 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 farmacodinámica, alteración homeostasis, múltiples patologías y el uso de drogas con estrecho margen terapéutico.



2. **SEXO:** Las reacciones adversas dérmicas son más frecuentes en mujeres.

### 3. **ENFERMEDADES PRE-EXISTENTES**

- La presencia de Mononucleosis infecciosa aumenta el riesgo de hipersensibilidad a erupción dérmica 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 aumentan el riesgo de desarrollar erupciones.

4. **PREDISPOSICION GENETICA:** 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.

5. **POLIFARMACIA:** El uso de múltiples medicamentos está asociado con una incidencia más elevada de reacciones de medicamentosas. (5, 11, 15,20).



### ***3. CLASIFICACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS. (5)***

La clasificación y caracterización de las reacciones dérmicas puede ser difícil;

Estas han sido clasificadas de forma distinta. En el año de 1991, Rawlins y Thompson 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 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** “son efectos totalmente aberrantes que no son de esperar sobre la base de las propiedades farmacológicas de un medicamento administrados en la dosis terapéutica habitual en un paciente, son infrecuentes e impredecibles, no relacionadas con la dosis ni con la respuesta farmacológica normal, incluyen principalmente las producidas por mecanismos inmunológicos e idiosincrásicos; solo ocurren en los individuos susceptibles.

### ***4. EVALUACION DE LA CASUALIDAD EN CASOS INDIVIDUALES DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS. (8)***

El mayor problema que el profesional de la salud enfrenta al evaluar una reacción adversa a un medicamento en un paciente en particular es el 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.



Por convención, la probabilidad de que un evento adverso este 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 e 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 con el medicamento sospechoso.
- (3) Se confirma mediante mejoría al suspender el medicamento, reaparición después de readministración del medicamento; y que
- (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 re administración del medicamento y que
- (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 conseguir un patrón de respuesta conocido; pero que

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.

Con frecuencia, hay desacuerdos importantes en las evoluciones hechas por los profesionales de la salud con respecto a la casualidad de las reacciones adversas a los medicamentos. Por ejemplo se sabe que los profesionales de salud tienen desacuerdos en la evaluación por lo menos el 50% de los casos. En un intento por uniformar la evaluación de la casualidad de las reacciones adversas a los medicamentos, se han desarrollado varios logaritmos con diversos grados de complejidad.

Un método simple, la Escala de probabilidad de una Reacción Adversa a Medicamentos, es válido y confiable en una variedad de situaciones clínicas. Dicha escala está constituida por un cuestionario simple, que analiza sistemáticamente los diferentes factores que se deben evaluar para establecer una asociación casual entre el (los) medicamento (s) y las reacciones adversas observadas (como por ejemplo, patrones de respuesta, secuencia temporal, desaparición del evento al suspender el medicamento, reaparición del evento al reinstituir el medicamento, causas alternativas, respuesta a placebo, niveles corporales del medicamento, relación dosis respuesta , experiencia previa del paciente con el medicamento, y confirmación de la evidencia por métodos objetivos ).



Cada pregunta se puede contestar afirmativamente (si), negativamente (no), o no se sabe / no aplicable y se le debe asignar un puntaje. La probabilidad de una reacción adversa está determinada por el puntaje total, el cual puede obtener un valor entre -a (evento no relacionado al medicamento) y 13 (un evento definitivamente relacionado con el medicamento). Se debe estimular el uso de tal procedimiento en la evaluación de las reacciones adversas a medicamentos observadas en la práctica diaria así como también de aquellas comunicadas en la literatura médica.

Pacientemente, se ha desarrollado un instrumento basado en el teorema de Bayes, para el diagnóstico de las reacciones adversas a los medicamentos, denominado BARDI. Este método considera la evaluación de la casualidad de una reacción adversa como un caso especial de una evaluación de probabilidad condicional. La aplicación de este método en la práctica clínica ha sido simplificada recientemente mediante el desarrollo de un programa computarizado denominado Mac BARDI.

##### *5. DETERMINANTES DEL DESCUBRIMIENTO DE EVENTOS ADVERSOS INDUCIDOS EN SERES HUMANOS POR UN MEDICAMENTO NUEVO.*

La toxicidad de los medicamentos nuevos se evalúa mediante estudios en animales y en los seres humanos. Sin embargo, los estudios toxicológicos, en animales no siempre predicen la toxicidad en los seres humanos.

El descubrimiento de reacciones adversas durante los ensayos clínicos para evaluar la eficacia y la seguridad de un medicamento, depende de una variedad de factores entre los cuales lo más importantes son:

- (1) la frecuencia relativa de los eventos adversos relacionados con el medicamento.
- (2) el mecanismo de la toxicidad del medicamento (dependiente de la dosis, o no dependiente de la dosis).
- (3) el número de pacientes expuestos al medicamento.



(4) la metodología empleada en la detección de las reacciones adversas. Puesto que con frecuencia se desconoce la contribución y las limitaciones generadas por los factores mencionados, es importante analizar brevemente la manera en que ellos pueden influenciar el descubrimiento de enfermedades inducidas por medicamentos.

#### ***6. FRECUENCIA RELATIVA DE EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS Y NO RELACIONADOS CON MEDICAMENTOS.***

Las manifestaciones que las reacciones adversas a los medicamentos son generalmente inespecíficas, y la contribución del medicamento se deben diferenciar de otras etiologías posibles. Por este, el descubrimiento de una reacción adversa depende del tamaño relativo de dos riesgos del evento. El riesgo basal observado cuando el medicamento no está presente y el riesgo agregado que se presenta en los que usan el medicamento.

En los casos en los que la enfermedad inducida por el medicamento es frecuente y grave, la reacción adversa se reconoce rápidamente durante el uso clínico del medicamento, y la identificación se basa principalmente en comunicaciones de casos bien documentados en publicaciones médicas y/o comunicados a los centros de farmacovigilancia. Por el contrario, cuando la enfermedad inducida por el medicamento es menos frecuente, es apropiado el conducir estudios de cohortes de pacientes que reciben el medicamento y/o estudios caso /control retrospectivo.

#### ***7. MECANISMOS DE LA TOXICIDAD INDUCIDA POR MEDICAMENTOS***

La probabilidad de descubrir una reacción adversa puede estar determinada por el mecanismo que la produce. Como se descubrió anteriormente, las reacciones adversas pueden ser dosis-dependientes o independientes de la dosis. Puesto que las reacciones adversas dosis-dependientes son las más comunes, son más fáciles de detectar en las fases iniciales de los estudios en los seres humanos. Además, los estudios en animales generalmente pueden predecir la toxicidad en los seres humanos.





Por el contrario, las reacciones adversas independientes de la dosis (alergia a medicamento, reacciones por causas farmacogénéticas), son peculiares a un grupo de individuos con características genéticas o inmunológicas particulares. Por tanto, estas reacciones se detectan solamente cuando el medicamento se administra a individuos con tales características. Estas reacciones se detectan raramente durante los ensayos clínicos iniciales y en general no se pueden predecir a partir de los estudios toxicológicos en animales.

#### ***8. TAMAÑO DE LA MUESTRA REQUERIDA PARA DETECTAR LA ENFERMEDAD INDUCIDA POR MEDICAMENTO.***

Los ensayos clínicos son, generalmente, estudios a corto plazo conducidos en unos cuantos cientos de pacientes, que se realizan antes de que el medicamento sea puesto a la venta en el mercado. Por tanto en la fase previa a la venta generalizada de medicamento, se detecta solamente las reacciones adversas más comunes, agudas y dosis – dependiente.

Un ejemplo dramático de las limitaciones impuestas por este factor es el caso del medicamento antipsicótico, clozapina. Este medicamento se introdujo en el mercado de Finlandia en 1975, cuando solamente se habían tratado previamente alrededor de 200 pacientes. En los primeros seis meses del uso del medicamento, después que se había tratado un grupo de aproximadamente 3200 pacientes, se recibieron informes de 17 casos de reacciones hematológicas graves (diez casos de agranulocitosis y siete casos de neutropenia) enviados al centro Finlandés de farmacovigilancia.

Estos datos sugirieron que el riesgo a desarrollar agranulocitosis o granulocitopenia durante el tratamiento con clozapina, era aproximadamente 0.6% a 0.7% (por razones desconocidas, esta frecuencia era 21 veces más alta que en otros países). Debido a estas reacciones, el medicamento se retiró del mercado.



Recientemente otros medicamentos se han suspendido debido a seguridad inadecuada (por ej. Benoxaprofeno). Estos ejemplos ilustran la importancia de una vigilancia estrecha después que un nuevo medicamento se ha puesto a la venta, sin importar la seguridad mostrada durante los ensayos clínicos. También sugieren la importancia del profesional de la salud en la evaluación de un medicamento recientemente introducido, mediante el informe voluntario a los centros Nacionales de farmacovigilancia, de las reacciones adversas observadas.

Ninguno de los métodos para detectar reacciones adversas actualmente disponibles, podrían haber predicho tales reacciones; solamente la administración del medicamento a un número suficiente de pacientes resultó en su descubrimiento.

### ***9. METODOS PARA EVALUAR LAS REACCIONES ADVERSAS A LOS MEDICAMENTOS.***

Existen diversos métodos para recolectar información sobre las reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos. Estos procedimientos incluyen entrevistas estructuradas y no estructuradas, exámenes fisiológicos y físicos, y pruebas de laboratorio.

Los procedimientos utilizados más frecuentes son la entrevista no estructurada, diseñada para eliminar la sugerencia de reacciones adversas al paciente, y una lista estructurada de síntomas.

Los síntomas que se detectan más comúnmente con el medicamento investigado, se consideran posibles reacciones adversas. Sin embargo es importante recordar que las manifestaciones clínicas de las reacciones adversas son usualmente inespecíficas y que las asociaciones detectadas entre medicamentos y efectos adversos, basadas exclusivamente en diferencias de frecuencia de eventos en pacientes tratados y no tratados con el medicamento, son difíciles de interpretar.



Por tanto, a pesar de los métodos mencionados arriba, una evaluación más definitiva de los casos individuales de posibles reacciones adversas solo se puede verificar mediante el uso de los procedimientos para evaluar causalidad mencionada previamente.

La detección de las reacciones adversas también depende de la frecuencia de las evaluaciones y de la validez, reproducibilidad y sensibilidad de los métodos empleados. Teóricamente, si se realizan evaluaciones frecuentes, utilizando un método sensible, todos los eventos adversos se deberían detectar.

En la práctica, tal procedimiento no existe. Sin embargo el registro sistemático de todos los eventos adversos que ocurren durante los estudios clínicos de un medicamento, aumenta la probabilidad de detectar estas reacciones.

#### ***10. PROPUESTA DE ALGORITMO PARA VALORAR LA IMPUTABILIDAD DE UN FARMACO EN UNA REACCION ADVERSA***

Los criterios para la evaluación de cada notificación incluyen una secuencia cronológica entre la administración del medicamento y la aparición del efecto indeseable; la plausibilidad de la relación de causalidad teniendo en cuenta la descripción previa de la reacción en la literatura médica o las propiedades farmacológicas del medicamento; el efecto de la retirada del fármaco y de su readministración; la posibilidad de que la reacción sea una manifestación de la patología de base del paciente o esté relacionada con el motivo por el que se ha prescrito el fármaco; y finalmente, información complementaria que pueda ayudar a establecer la relación de causalidad.



***a. Secuencia cronológica***

En ella se valora el tiempo transcurrido entre el inicio del tratamiento y la aparición de las primeras manifestaciones de reacción. Así, puede ser:

- Ingesta del fármaco antes de la aparición del acontecimiento descrito, siempre y cuando la secuencia temporal sea compatible con el mecanismo de acción del fármaco y / o con el proceso fisiopatológico de la reacción adversa.
- Ingesta del fármaco anterior a la aparición del acontecimiento pero no totalmente coherente con el mecanismo de acción y / o el proceso fisiopatológico. Ejemplos de este caso serían una aplasia medular que apareciera nueve meses después de dejar la medicación, o bien un efecto colateral que aparezca después de un tratamiento crónico sin que se halla producido un cambio en la dosis.
- No hay suficiente información en la tarjeta de notificación para discernir la secuencia cronológica.
- Según los datos que aparecen en la notificación no hay secuencia temporal entre la administración del fármaco y la aparición del acontecimiento descrito, o bien esta es incompatible con el mecanismo de acción y / o el proceso fisiopatológico. Por ejemplo: una neoplasia o cirrosis hepática que tiene lugar a los pocos días de iniciar el tratamiento.
- La reacción aparece como consecuencia de la retirada del fármaco (síndrome de abstinencia discinesias tardías...). En estos casos, los ítems del algoritmo “efecto de la retirada del fármaco sospechoso” y “reaparición de la reacción tras la reexposición” se valorará invirtiendo el sentido de las frases: la retirada se entenderá como readministración del fármaco y la reexposición como retirada tras la readministración.



***6. Plausibilidad del acontecimiento descrito***

- Conocido a partir de la literatura de referencia, estudios epidemiológicos y / o a partir del perfil farmacológico del fármaco sospechoso siempre que el mecanismo de producción de la reacción adversa esté bien establecido y sea compatible con el mecanismo de acción del fármaco.
- Conocido a partir de las observaciones anecdóticas y sin relación aparente o compatible con el mecanismo de acción del fármaco o, desconocido para el fármaco en cuestión pero bien descrita para otros fármacos con la misma estructura o mecanismo de acción.
- No conocido
- Existe suficiente información farmacológica en contra de la reacción fármaco – reacción.

***c. Efectos de la retirada del fármaco sospechoso***

- El acontecimiento mejora con la retirada del medicamento independientemente del tratamiento recibido, y / o a habido una administración única.
- La reacción no mejora con la retirada del fármaco excepto en reacciones adversas mortales o irreversibles.
- El fármaco sospechoso no ha sido retirado y la reacción tampoco mejora.
- No se ha retirado la medicación y sin embargo la reacción o acontecimiento mejora.
- En la tarjeta de notificación no hay información respecto a la retirada del fármaco.
- El desenlace de la reacción es mortal o bien el efecto indeseable aparecido es irreversible.



- A pesar de no retirar la medicación, la reacción adversa mejora debido a la aparición de la tolerancia.

***d. Reaparición del acontecimiento descrito con la reexposición al fármaco sospechoso.***

- Positiva, es decir la reacción o acontecimiento aparecen de nuevo tras la administración del medicamento sospechoso.
- Negativa, cuando no aparece el efecto indeseable.
- No ha habido reexposición o la tarjeta de notificación no contiene información sobre la readministración del medicamento.
- El efecto indeseable presenta características irreversibles. Incluirá los casos de muerte malformación congénita y secuelas permanentes.

***e. Existencia de una causa alternativa***

- La explicación alternativa (sea una patología de base, otra medicación tomada simultáneamente) es más verosímil que la relación causal con el fármaco evaluado.
- La posible relación causal de la reacción con la patología presenta una verosimilitud parecida o menor a la relación causal entre reacción y fármaco.
- No hay información suficiente en la tarjeta de notificación para poder evaluar la relación de causa, aunque esta se pueda sospechar.
- Se dispone de los datos necesarios para descartar una explicación alternativa.



***f. Factores que puedan favorecer la aplicación de la reacción***

También se codifica la relación adicional disponible sobre los factores del paciente o de su enfermedad que puedan haber contribuido a la presentación de la reacción adversa. Por ejemplo, insuficiencia renal o hepática, SIDA, etc...

***g. Exploraciones complementarias***

Las exploraciones complementarias para establecer el diagnóstico diferencial pueden ser de gran ayuda para establecer la relación de causalidad. Por ejemplo, determinación de niveles de fármacos, biopsias, exploraciones radiológicas, pruebas de alergia.

***11. CLASIFICACION SEGÚN LA GRAVEDAD DE LA REACCION.***

La gravedad de la reacción se clasifica en cuatro categorías:

1. ***Mortal:*** la reacción produce la muerte del paciente.
2. ***Grave:*** la reacción amenaza directamente la vida del paciente.
3. ***Moderada:*** la reacción provoca hospitalización o atención en servicios de urgencias o bien baja laboral o escolar sin amenazar directamente la vida del paciente.
4. ***Leve:*** que incluye el resto.

***12. ETIOLOGIA (15, 17)***

La identificación clínica de las reacciones medicamentosas adversas se ha basado en gran medida sobre criterios subjetivos. Se ha establecido un algoritmo que proporciona criterios para estimular la probabilidad de que un medicamento determinado desempeñe un papel en la etiología de una reacción adversa.



Las posibles causas de una reacción adversa a medicamentos pueden ser evaluadas como definidas probables o improbables sobre la base de seis variables.

1. Experiencia previa	Para determinar si el medicamento es responsable de la reacción se toma en cuenta el patrón morfológico específico de la misma.
2. Los candidatos etiológicos alternativos	Una reacción dérmica puede representar una exacerbación de una enfermedad preexistente o la aparición de una nueva enfermedad no relacionada con un medicamento.
3. La cronología de los fenómenos	La mayoría de las reacciones dérmicas aparecen de una a dos semanas de iniciado el tratamiento e incluso un mes.
4. Los niveles farmacológicos	Algunas reacciones dérmicas dependen de la dosis o de la toxicidad acumulada.
5. La no exposición	Es improbable que una reacción esté relacionada con un medicamento si sobreviene la mejoría sin eliminar la exposición.
6. La reexposición	Aporta información definitiva sobre si el medicamento está provocando una reacción química.





### **13. PATOGENIA (5, 15)**

Las reacciones dérmicas a medicamentos pueden obedecer a la activación de las vías inmunológicas del huésped o a mecanismos no inmunológicos.

Las reacciones dérmicas no inmunológicas son más comunes que las reacciones inmunológicas. Estas últimas sobreviven a menudo de manera caprichosa con escasa advertencia. El aspecto clínico de la reacción suele ser de poca ayuda para determinar el medicamento responsable o el mecanismo patogénico.

### **14. CLASIFICACION DE LAS REACCIONES ADVERSAS (5)**

La clasificación y caracterización de las reacciones dérmicas puede ser difícil; Éstas han sido clasificadas de formas distintas. En el año de 1991, RAWLINS y THOMPSON 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:

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

**“TIPO A”** son reacciones comunes, pueden ocurrir en cualquier individuo y son el resultado de una acción y un efecto farmacológico exagerado, pero por otra parte esperado, de un fármaco administrado en dosis terapéuticas habituales.

Se trata de cuadros predecibles si se conocen las propiedades farmacológicas del producto administrado, pueden ser debidas a causas farmacéuticas (cantidad del fármaco, velocidad de liberación), farmacocinéticas (variaciones en la absorción, la distribución, el metabolismo o excreción) y farmacodinamias (por variabilidad en la sensibilidad del receptor o en los mecanismos homeostáticos que condicionan el efecto farmacológico).



Generalmente dependen de las dosis a pesar de que su incidencia y morbilidad son elevadas, en general su letalidad es baja. Constituyen el 80% de todas las reacciones adversas. Se expresan en forma de toxicidad, efectos secundarios e interacciones medicamentosas.

“TIPO B” son efectos totalmente aberrantes que no son de esperar sobre la base de las propiedades farmacológicas de un medicamento administrados en la dosis terapéutica habitual en un paciente, son infrecuentes e impredecibles, no relacionadas con la dosis ni con la respuesta farmacológica normal, incluyen principalmente las producidas por mecanismos inmunológicos e idiosincrásicos; solo ocurren en los individuos susceptibles.

**Tabla No.1 CLASIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS DERMICAS**

<i>REACCION</i>	<i>FENOMENO</i>	<i>EJEMPLO</i>
Reacciones de tipo “A”  Predecibles	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Toxicidad o 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 acneiforme</li> </ul>
Reacciones de tipo “B”  No predecibles	<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>



**Tabla No2. CARACTERÍSTICAS DE LAS REACCIONES ADVERSAS TIPO A Y B**

<b>TIPO A (Augmented)</b>	<b>TIPO B (Bizarre)</b>
Farmacológicas (relacionadas con el mecanismo de acción del medicamento)	Hipersensibilidad e idiosincrásicas (relacionadas con la genética del individuo)
Dosis dependiente	Dosis independiente
Predecibles	Impredecibles
Comunes (alta morbilidad) más del 95%	Raras (baja morbilidad) menos del 5%
Baja mortalidad	Alta mortalidad
Descubiertas antes de la comercialización.	Descubiertas mayoritariamente después de la comercialización

Se deben mencionar otros 2 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 analgésicos. Estas son bien conocidas y pueden ser prevenidas.

**“Tipo D”** se manifiestan tiempo después de usar el medicamento por ejemplo la carcinogénesis y teratogénesis.



*Tabla No3. Clasificación de las reacciones adversas según Dervloet y Dirham:*

1. Reacciones que pueden en ocurrir cualquier individuo.	Por sobredosis, como efecto adverso o por interacción medicamentosa.
2. Reacciones que ocurren solo o individuos susceptibles.	Por idiosincrasia (genéticamente determinada), alergia (inmunológicamente), reacción pseudo alérgica (como una reacción alérgica pero sin la especificidad inmunológica).
3. Reacciones según el grado exposición al fármaco y/o la vía administración.	Dosis, duración y número de tratamiento, sensibilidad pequeñas cantidades del mismo.
4. Reacciones con implicación al Agente causal.	<p>Para establecer la fuerza de la relación de causalidad entre medicamento y el efecto indeseado existen actualmente alrededor de 20 algoritmos donde el más utilizado es el de Karch y Lasagna (1977 y modificado 1992 y 2001).</p> <p>Este analiza diversos factores de la reacción adversa como:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Secuencia temporal razonable entre el inicio del tratamiento y la aparición de la reacción adversa.</li> <li>▪ Reacción conocida al medicamento.</li> <li>▪ No existir otra explicación alternativa.</li> <li>▪ Desaparición al suspender.</li> <li>▪ Reaparición ante una nueva exposición.</li> </ul>



**15. EVALUACIÓN DE LA CAUSALIDAD EN CASOS INDIVIDUALES DE REACCIONES ADVERSAS A MEDICAMENTOS. (8)**

El mayor problema que el profesional de la salud enfrenta al evaluar una reacción adversa a un medicamento en un paciente en particular es el 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.

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

- **Definida o probada**
  - (1) muestra una relación temporal razonable después de la administración de un medicamento
  - (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; y que
  - (4) no se puede explicar por las características de la enfermedad del paciente.



▪ **Probable**

- (1) muestra una relación temporal razonable después de la administración de un medicamento y un patrón de respuesta conocido;
- (2) se confirma al suspender el medicamento, pero no después de la readministración del medicamento; y que
- (3) no se puede explicar por las características de la enfermedad del paciente.

▪ **Posible**

- (1) muestra una relación temporal razonable y puede o no seguir un patrón de respuesta conocido
- (2) se puede explicar por las características del estado clínico del paciente.

▪ **Dudosa**

- (1) El evento adverso está más probablemente relacionado a otros factores que al medicamento implicado. (co morbilidad, complicaciones, hábitos).



*Tabla No.4 Escala de probabilidad de las reacciones adversas a medicamentos*

<i>Condicionantes</i>	<i>Si</i>	<i>No</i>	<i>no se sabe / no disponible</i>	<i>Puntaje</i>
1. ¿Existe evidencia previa concluyente sobre esta reacción?	+1	0	0	
2. ¿Apareció la reacción adversa después de que se administró el medicamento implicado?	+2	-1	0	
3. ¿Ocurrió mejoría de la reacción adversa cuando se suspendió el medicamento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa cuando se readministró el medicamento?	+2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas que pudieran causar esta reacción?	-1	+2	0	
6. ¿Ocurrió la reacción después de administrar placebo?	-1	+1	0	
7. ¿Se demostró la presencia del medicamento en los fluidos corporales en concentraciones conocidas como tóxicas?	+1	0	0	
8. ¿Ocurrió variación en la gravedad de la reacción cuando se varió la dosis del medicamento?	+1	0	0	
9. ¿Ha experimentado el paciente una reacción similar en exposiciones previas al medicamento o a medicamentos similares?	+1	0	0	
10. ¿Se ha confirmado la reacción adversa mediante alguna evidencia objetiva?	+1	0	0	
Puntaje total				

**Modificado de Naranjo y cols, 1981. (9)**



Cada pregunta se puede contestar afirmativamente (si), negativamente (no), o no se sabe / no aplicable y se le debe asignar un puntaje. La probabilidad de una reacción adversa está determinada por el puntaje total, el cual puede obtener un valor entre -4 (evento no relacionado al medicamento) y +13 (un evento definitivamente relacionado con el medicamento).

Se debe estimular el uso de tal procedimiento en la evaluación de las reacciones adversas a medicamentos observadas en la práctica diaria así como también de aquellas comunicadas en la literatura médica.

### ***I. 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.

***Características moleculares y sensibilización:*** para que una molécula se inmunogénica su peso molecular por lo general debe ser mayor a 1000.

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 cuando se conjuga con un transportado macromolecular por un anión covalente.

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





***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.

Algunos consideran que las reacciones anafilácticas son más frecuentes en los individuos atópicos.

Las mujeres presentan una incidencia de un 35% más elevada de reacciones adversas dérmicas 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 diez veces más alta que la población no infectada.

***Edad:*** Se ha sugerido que la alergia medicamentosa es significativamente menos común en lactantes y en el anciano debido quizás a la inmadurez o a la involución del sistema inmune.



*Reacciones de hipersensibilidad descrita por Gell y Coombs: (5, 13, 15, 16, 17,20)*

<i>Tipo de reacción</i>	<i>Características</i>	<i>Ejemplos</i>
I. Anafiláctica dependiente de IgE	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Puede ser inmediata.</li> <li>▪ Frecuentemente por penicilina.</li> <li>▪ Liberación de sustancias de las células cebada y leucocitos (histamina)</li> </ul>	Urticarias, pruritos, broncoespasmo y edema laríngeo.
II. Citotóxica	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Participan anticuerpos IgG e IgM que destruyen las células.</li> <li>▪ Los antígenos se fijan en la superficie celular.</li> </ul>	Anemia, hemolítica por penicilina trombocitopenia.
III. Dependiente de complejos inmunitarios circulantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Anticuerpos de tipo IgG o IgM.</li> <li>▪ Anticuerpos circulantes solubles.</li> <li>▪ Reacción inflamatoria</li> </ul>	Urticarias, cuadro de anafilaxia y vasculitis.
IV. Hipersensibilidad tardía	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ No participan anticuerpos.</li> <li>▪ La reacción inflamatoria no se produce hasta doce a cuarenta horas de reexposición.</li> </ul>	Erupciones fijas o eczemas y por autoinmunidad.



## II. MECANISMOS NO INMUNITARIOS. (5,10,17)

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:*** Fenómenos individual relacionado con la capacidad del enfermo para tolerar dosis aún pequeñas.
- ***Idiosincrasia:*** Respuesta cualitativamente normal, sin razón manifiesta; por ejemplo bromuros, yoduros, metahemoglobinemia hereditaria.
- ***Acumulación o toxicidad acumulativa:*** Hay depósitos en la piel de sustancias, fármacos o sus metabolitos; se presentan por tratamientos o exposiciones prolongadas, por ejemplo argiria.
- ***Efectos adversos:*** Manifestaciones farmacológicas conocidas e indeseadas, por ejemplo, alopecia anágenas 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 sistema enzimática 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 la liberación de sustancias de los microorganismos destruidos o de los tejidos lesionados.
- ***Mecanismos biotrópicos:*** Pueden originarse por las 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 defectoras:*** 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.



*MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS DERMATOSIS INDUCIDAS POR MEDICAMENTOS (6)*

<i>Dermatitis exfoliativa</i>	<i>Necrosis epidérmica</i>	<i>Eritema multiforme</i>	<i>Eritema nodos</i>	<i>Erupciones</i>	<i>Fotodermatitis</i>	<i>Urticaria</i>
Barbitúricos Fenilbutazona Fenitoina Quinidina Sales de oro Sulfamidas	Ácido nalidixico Alopurinol Barbitúricos Bromuros Fenilbutazona Fenitoina Yoduros Penicilinas Sulfamidas	Barbitúricos Codeína Etosuximida Fenilbutazona Fenitoina Penicilinas Salicilatos Sulfamidas Tetraciclina Tiazidas	Anticonceptivos orales Penicilinas Sulfamidas	Barbitúricos Captopril Fenilbutazona Salicilatos Sulfamidas	Ácido nalidixico Anticonceptivos orales Fenotiacinas Furosemida Griseofulvina Sulfamidas Tetraciclina Tiazidas	Ácido acetilsalicílico Barbitúricos Penicilinas Sulfamidas



<i>Rash</i>	<i>Hiperpigmentación</i>	<i>Alopecia</i>	<i>Purpura</i>	<i>Eupciones liquenoides</i>	<i>Eccema</i>	<i>Acné</i>
Alfa-metildopa	ACTH	Anticonceptivos	Ácido	Fenotiacinas	Anestésicos	Andrógenos
Alopurinol	Anticonceptivos	orales (supresión)	acetilsalicílico	Metildopa	locales	Anticonceptivos
Ampicilina	orales	Antineoplásicos	Corticosteroides	Sales de oro	Antihistamínicos	orales
Barbitúricos	Antineoplásicos	Heparina			Antimicrobianos	Bromuros
Fenitoina	Fenotiacinas				Lanolina (uso tópico)	Corticosteroides
	Hipervitaminosis A					Yoduros
	Sales de oro					Isoniacida



## *VII. MATERIAL Y METODO*

### *I. Tipo de estudio:*

El presente estudio se clasifica como una investigación de análisis de estadísticas vitales (7). El cual registra datos de morbimortalidad de acuerdo a la presencia de efectos indeseables agudos y sub-agudos relacionados con la administración de un medicamento. Así mismo se considera como un estudio de serie de casos caracterizándose por ser descriptivo y de corte transversal.

### *II. Área de estudio:*

El presente estudio será realizado en la sala Hospital escuela Oscar Danilo Rosales Arguello de León- Nicaragua, durante el último semestre del año 2010.

### *III. Universo y muestra:*

El universo estará constituido por todos los pacientes adultos con criterio de ingreso hospitalario y que a su vez hayan ingresado al servicio de Medicina Interna HEODRA durante el periodo de estudio estipulado.

A su vez, la muestra estará determinada según los criterios de inclusión y exclusión.



***IV. Criterios de inclusión:***

Los pacientes para poder ser incluidos en este estudio deberán cumplir con los siguientes criterios:

- a) Pacientes adultos con ingreso hospitalario al servicio de Medicina Interna durante el periodo de estudio.
- b) Pacientes que según registros de expedientes clínicos (notas de evaluación diaria, notas de enfermería, etc.); se le aplicó terapia farmacológica.

***V. Criterios de exclusión:***

- c) Paciente adulto o pediátrico sin hoja de ingreso hospitalario.
- d) Paciente cuya edad reportada en el expediente sea ambigua o se encuentre ausente.
- e) Paciente embarazada.  
Paciente al cual no se le haya aplicado medicamentos durante toda su estancia hospitalaria

***VI. Unidad de análisis:***

Fueron pacientes ingresados hospitalariamente y bajo tratamiento farmacológico; con o sin manifestaciones dérmicas sospechosas de ser inducidas por medicamentos aplicados durante su terapia hospitalaria o bien como parte de su tratamiento.





---

*VII. Método para la recolección de la información:*

El método para la recolección de la información será la revisión de expedientes clínicos de cada paciente pediátrico (correspondiente a cada caso) para lo que se elaboró una ficha especialmente diseñada para cumplir con los objetivos del estudio y que fue llenada por las autoras durante la consulta de pacientes hospitalizados a la sala de medicina interna.

El contenido de la ficha de recolección de datos se detalla en la sección de anexos, dividiéndose la misma en 3 secciones:

1. Datos generales del paciente.
2. Información farmacoterapéutica.
3. Efectos adversos dérmicos.

*VIII. Método para causalidad de un efecto adverso dérmico (dermopatías) producidas por medicamentos.*

En este estudio, el medicamento sospechoso de ser el causante de la reacción pudo ser administrado junto a otros medicamentos, y con frecuencia, los eventos clínicos adversos no se podrán distinguir de los síntomas de la enfermedad subyacente.

Por lo tanto, la causalidad (medicamento que la causa o no) este asociado se clasificó de la siguiente manera:

- *Definida o probada*

- (1) muestra una relación temporal razonable después de la administración de un medicamento



- (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; y que
- (4) no se puede explicar por las características de la enfermedad del paciente.

▪ ***Probable***

- (1) muestra una relación temporal razonable después de la administración de un medicamento y un patrón de repuesta conocido;
- (2) se confirma al suspender el medicamento, pero no después de la readministración del medicamento; y que
- (3) no se puede explicar por las características de la enfermedad del paciente.

▪ ***Posible***

- (1) muestra una relación temporal razonable y puede o no seguir un patrón de respuesta conocido
- (2) se puede explicar por las características del estado clínico del paciente.

▪ ***Dudosa***

El evento adverso está más probablemente relacionado a otros factores que al medicamento implicado. (Co morbilidad, complicaciones, hábitos del paciente que propician el evento adverso).

***IX. Procesamiento de la información:***

Los datos del presente estudio serán procesados mediante el programa estadístico SPSS (Sistem of Package for Social Science) versión 12.



*X. Operacionalización de las variables:*

*Objetivo 1. Determinar las características de los pacientes según edad, medicación prescrita y comorbilidad o causa de ingreso hospitalario.*

<i>Dimensión</i>	<i>Variables</i>	<i>Concepto</i>	<i>Escala</i>	<i>Indicador</i>
<i>Características del paciente</i>	Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del ingreso hospitalario	Se agruparon a los pacientes de acuerdo a los criterios de categorías de edad recomendada por la OPS – 1999: (21)  a) Menores de 18 años b) 18 a 25 años c) 26 a 39 años d) 40 a 59 años e) 60 a 76 años f) Mayor de 76 años	Frecuencia y porcentaje
	Medicación	Tratamiento farmacológico utilizado durante la hospitalización	Nombre (s) del (los) medicamento (s)	
	Co morbilidad	Causa o patología(s) que originaron el ingreso hospitalario	Nombre de la patología, síndrome o síntomas nocivos.	
	Hábitos	Costumbres nocivas para la salud del paciente reflejadas en expediente	Nombre de las prácticas o conductas	



**Objetivo 2. Clasificar las dermatosis sospechosas de ser inducidas por medicamentos según sus características clínicas y gravedad de las lesiones.**

<i>Dimensión</i>	<i>Variable</i>	<i>Concepto</i>	<i>Escala</i>	<i>Indicador</i>
<b><i>Características clínicas y gravedad de las lesiones</i></b>	Dermatosis por medicamentos	Alteraciones en la piel o mucosas producidas por un fármaco administrado a la dosis establecidas con fines terapéuticos de diagnóstico o tratamiento	Probada o definida	Frecuencia y porcentaje
			Probable	
			Posible	
			Dudosa o nula	
	Características clínicas	Descripción de los datos clínicos según textos de dermatología y tipo de efecto en la piel y sus anexos.	Urticaria	
			Eritema pigmentado fijo	
			Eritema multiforme	
			Reacción acneiforme	
			Erupción fotosensible	
			Erupción liquenoide	
			Eritrodermia	
			Síndrome de hipersensibilidad	
	Otras			
Gravedad de la reacción	Compromiso de la vida producida por las afecciones dérmicas medicamentosas	Mortal		
		Grave		
		Moderada y Leve		



Objetivo 3. Identificar en lo posible el medicamento implicado como causal de la dermatosis de acuerdo al algoritmo de Kart modificado.

<i>Dimensión</i>	<i>Variable</i>	<i>Concepto</i>	<i>Escala</i>	<i>Indicado</i>
<b><i>Medicamento causal</i></b>	Medicamento prescrito	Medicamento utilizado durante la terapia hospitalaria y extra hospitalaria de los paciente en estudio que según fármaco epidemiología es causal de la lesión o dermatopatía	Nombre del medicamento	Frecuencia y porcentaje



---

### *VIII. RESULTADOS*

Los siguientes resultados se obtuvieron a partir de 3960 expedientes de pacientes con criterios clínicos de ingreso a la sala de Medicina Interna del hospital Oscar Rosales de León, Nicaragua. De los 3960 expedientes de casos ingresados en el segundo semestre del año 2010, 2693 (68% del total) cumplieron con los criterios de inclusión del estudio (véase diseño metodológico) sin embargo solo 1481 pacientes fueron elegibles debido a limitantes en el servicio de registro: pérdidas parciales de expedientes y falta de hojas de evolución clínica y descargue de medicamentos.

En total se estudiaron 281 casos reportados de pacientes adultos que ingresaron por diversas patologías y presentaron durante su estancia hospitalaria dermatopatías que fueron atribuidas a su medicación en el hospital.

Dos grupos de edades resultaron con el mayor porcentaje de ingresos al servicio de medicina interna: Los pacientes que tenían entre 60 a 76 años (33.8%), seguidos por el grupo de 40 a 59 años (32.3%), los pacientes mayores de 76 años representaron el tercer grupo con mayor frecuencia de ingresos durante el período de estudio (18,0%).

El 9% del total de pacientes pudo categorizarse entre las edades de 26 39 años. En conjunto, los grupos de menores de 18 años y de 18 a 25, representaron el 7% de pacientes estudiados (Tabla no 1).

*Tabla No.1 Frecuencia y porcentajes de pacientes en estudio según grupos de edad*

<i>Grupos de edad</i>	<i>n pacientes</i>	<i>Porcentaje</i>
Menores de 18 años	8	2,8
18 a 25 años	12	4,2
26 a 39 años	24	9,0
40 a 59 años	91	32,3
60 a 76 años	95	33,8
Mayores de 76 años	51	18,0
<b>total</b>	<b>281</b>	<b>100</b>

Las principales patologías o grupos de enfermedades por las cuales acudieron a consulta fueron: patologías cardiovasculares 33,6%, patologías metabólicas 20,4%, infecciones del tracto respiratorio inferior 14,5%, patologías gastrointestinales 11,0%, las infecciones genito urinarias ocuparon el 9,5%. Los trastornos neurológicos ocuparon el 9,0% del total de casos de ingresos y solo el 2% correspondió a casos psiquiátricos (Tabla no 2A y 2B).



*Tabla No.2 A Distribución porcentual de causas de ingreso hospitalario (co morbilidad) según grupos de patologías. (Tomado de Formulario terapéutico Nacional 2005) (27,28)*

<i>Co morbilidad</i>	<i>Frecuencia (n) y porcentaje %</i>
<i>Causas de ingresos por grupos de patologías</i>	
<b>Patologías cardiovasculares</b>	( 94 ) 33,6
<b>Patologías metabólicas</b>	(57) 20,4
<b>Infecciones del tracto resp.</b>	(41) 14,5
<b>Patologías gastrointestinales</b>	(31) 11,0
<b>Infec. Genitourinarias</b>	(27) 9,5
<b>Trastornos neurológicos</b>	(25) 9,0
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	(6) 2,0
<b>Total</b>	<b>100,0</b>





***Tabla No.2 B Distribución porcentual según co morbilidad y grupos de edad de la población de estudio.***

<i>Co morbilidad grupos de patologías(*)</i>	<i>Grupos de edad (años) y porcentajes (%)</i>						<i>Total</i>
	<i>Menores de 18</i>	<i>18 a 25</i>	<i>26 a 39</i>	<i>40 a 59</i>	<i>60 a 76</i>	<i>Mayores de 76</i>	
<b>Patologías cardiovasculares.</b>	-	-	1,2	4,5	19,0	8,9	33,6
<b>Patologías metabólicas.</b>	-	0,5	6,2	9,2	3,0	1,5	20,4
<b>Infecciones del tracto resp.</b>		0,5	1,5	1,3	4,2	7,0	14,5
<b>Patologías gastrointestinales</b>	1,8	-	0,2	6,0	2,2	0,8	11,0
<b>Infec. Genitourinarias</b>	-.	0,8	1,2	3,7	2,8	1,0	9,5
<b>Trastornos neurológicos.</b>	0,6	3,2	0,8	2,0	1,3	1,1	9,0
<b>Trastornos psiquiátricos.</b>	0,1	0,9	0,2	0,7	0,3	-	2,0
<b>Totales.</b>	<b>2,8</b>	<b>4,2</b>	<b>9,0</b>	<b>32,3</b>	<b>33,8</b>	<b>18,0</b>	<b>100,0</b>

- (Ref.27,28)

En las tablas n° 3 A y 3 B se pueden observar los grupos de medicamentos utilizados en los pacientes en estudio durante el tiempo estipulado para la investigación de acuerdo con el grupo de patologías que fueron motivos de ingreso hospitalario.



En la tabla **nº3 A** se clasificaron las patologías y los grupos de medicamentos de acuerdo a los criterios del formulario modelo de la **OMS (referencia 28)**. Se observó que para las patologías cardiovasculares se prescribieron medicamentos del grupo cardiovasculares y neurológicos (**88 y 11,2% respectivamente**).

La mayoría de prescripciones para enfermedades metabólicas fueron los grupos de medicamentos endocrinos (**74,7%**). Los antibióticos fueron prescritos para enfermedades respiratorias (**67%**) y gastrointestinales (**22,5%**).

Los estados de co morbilidad de tipo gastrointestinal recibieron en su mayoría prescripciones de medicamentos cardiovasculares (**52%**), por otro lado, los medicamentos del grupo neurológico/ analgésicos se prescribieron en su mayoría para estados de co morbilidad neurológica (**82%**).

Los casos de pacientes con co morbilidad de tipo psiquiátrica recibieron terapia del grupo neurológico y endocrino. (**Tabla N°3 A**)



***Tabla No.3 A Porcentaje de prescripciones de grupos de medicamentos y co morbilidad del paciente.***

Co morbilidad	Grupos de medicamentos prescritos según porcentaje				Total
	Endocrinos	Antibióticos	Cardiovasculares	Analgésicos/ neuroológicos	
Cardiovascular	0,8	0,0	88,0	11,2	100,0
Metabólica	74,7	10,3	12,0	3,0	100,0
Respiratoria	2,0	67,0	19,4	11,6	100,0
Gastrointest.	20,0	22,5	52,0	5,5	100,0
Neurológico	3,5	1,0	13,5	82,0	100,0
Psiquiátrico	15,0	2,8	5,2	77,0	100,0

En la tabla N°3 B se refleja que los antiasmáticos/ y medicamentos para neumología se utilizaron en su mayoría para casos de pacientes con co morbilidad **gastrointestinal (92,1%)**, **metabólica (74,7%)** y **respiratoria (58,3%)**. Los medicamentos del grupo psiquiátrico fueron prescritos mayormente en casos de pacientes con co morbilidad **neurológica (80,9%)**.

Los medicamentos que actúan a nivel del sistema autónomo fueron utilizados en estados de co morbilidad **cardiovascular (48%)**, **psiquiátrico (33,4%)**, **respiratorio (31,7%)** y solo el **2,9%** para casos de morbilidad **gastrointestinal**.

En este estudio, el grupo de medicamentos dermatológicos/ antialérgicos fue empleado con menor frecuencia y porcentaje: co morbilidad **neurológico (8,1%)**, **gastrointestinal (5,0%)** y **psiquiátrico (6%)**.



***Tabla No.3 B Porcentaje de prescripciones de grupos de medicamentos y co morbilidad del paciente.***

Co morbilidad	Grupos de medicamentos prescritos según porcentaje				Total
	Antiasmáticos/ neumología	Autonómicos/gastrointestinales	Psiquiátricos	Dermatológicos/ antialérgicos	
Cardiovascular	50,0	48,0	2,0	0,0	100,0
Metabólica	74,7	25,3	0,0	0,0	100,0
Respiratoria	58,3	31,7	10,0	0,0	100,0
Gastrointestinal	92,1	2,9	0,0	5,0	100,0
Neurológico	5,1	5,0	80,9	8,1	100,0
Psiquiátrico	20,2	33,4	40,4	6,0	100,0

En relación a los hábitos de los pacientes reportados en cada uno de los expedientes clínicos correspondientes, se constató que el hábito de tomar alcohol fue el más frecuente (**38,5%** del total de población de estudio). El tabaquismo solo se reportó en **21,0%** de los casos. El **10,2%** de los pacientes en estudio reportaron según sus expedientes ambos hábitos. (Tabla No.4)



***Tabla No. 4 Hábitos reportados en expedientes clínicos de pacientes en estudio***

Hábitos reportados en expedientes	Frecuencia (n) y porcentaje (%)
Alcohol	108 (38,5%)
Tabaquismo	59 (21,0%)
Alcohol y tabaquismo	29 (10,2%)
<b>Tota</b>	<b>196 (100,0%)</b>



*Tabla No.5 Clasificación de reacciones adversas y medicamentos implicados*

Fármacos implicados	Diagnóstico de efectos adversos tipo dermatopatías			
	Probada o definida (+13 a +10 puntos)	Probable (+9 a +puntos)	Posible (+5 a +2 puntos)	Dudosa o nula (+1 a -4 puntos)
Alopurinol	-	5	12	-
Aminofilina	-	-	-	13
Amitriptilina	-	2	1	1
Amoxicilina clávulánico.	-	13	-	-
Ampicilina	-	10	12	-
Atenolol	-	-	-	5
Azatioprina	-	-	10	-
Bromocriptina	-	-	-	1
Captopril	-	1	5	-
Carbamazepina	-	4	-	-
Ceftazidima	-	7	8	2
Ceftriaxona	-	9	5	1
Clorpromacina	-	2	3	17
Clindamicina	-	4	1	-
Digoxina	-	-	-	12
Haloperidol	-	-	6	12
Indometacina	-	12	6	3
Insulina	-	1	2	6
Metronidazol	-	-	4	2
Paracetamol	-	6	8	5
Prednisolona	-	5	10	15
Vancomicina	-	2	7	-
Verapamilo	-	-	1	1
<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>84 (29,8%)</b>	<b>101 (35,9%)</b>	<b>96 (34,1%)</b>



En el presente estudio se pudo diagnosticar 185 reacciones adversas de tipo dermatopatías de un total de 281 eventos adversos en piel. Se pudo catalogar 101 reacciones dérmicas clasificadas como reacciones adversas posibles. Según el algoritmo de Kart y Lasagna el 29,8% del total de efectos dérmicos reportados se clasificaron como reacciones probables. 96 reacciones dérmicas en la población de estudio no fueron causadas por los medicamentos aplicados durante la estancia hospitalaria. (Tabla N05)

La amoxicilina e indometacina fueron los medicamentos que produjeron efectos adversos dérmicos clasificados como probables (13 y 12 respectivamente). Ampicilina, azatioprina y prednisolona produjeron posibles efectos adversos dérmicos según el puntaje obtenido en cada caso reportado y basado en el algoritmo de Kart. (Tabla No5)

En 13 pacientes se reportó efectos adversos dérmicos los cuales se les aplicó aminofilina, sin embargo ninguno de los casos se atribuyó al medicamento (13 reacciones nulas). A su vez, clorpromacina prescrita en 22 casos de pacientes que presentaron reacciones dérmicas, 17 de éstos fueron catalogados como nulas.

12 pacientes a los que se prescribió digoxina sufrieron efectos adversos dérmicos sin embargo ninguno de los casos se pudo atribuir al medicamento puesto que el puntaje según algoritmo fue menor de 1. (Tabla No5)



*Tabla No.6 Clasificación de reacciones adversas a medicamentos (dermatopatías) reportados en expedientes clínicos de población de estudio según comorbilidad.*

Co morbilidad  (n casos)	Diagnóstico de efectos adversos tipo dermatopatías			
	Probada o definida	Probable	Posible	Dudosa o nula
	(+13 a +10 puntos)	(+9 a +puntos)	(+5 a +2 puntos)	(+1 a -4 puntos)
Cardiovascular	0	10	18	22
Metabólica	0	12	24	20
Respiratoria	0	30	28	18
Gastrointestinal	0	11	10	7
Neurológico	0	17	15	21
Psiquiátrico	0	4	6	8
<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>84 (29,8%)</b>	<b>101 (35,9%)</b>	<b>96 (34,1%)</b>

La **Penicilina Procaínica** al igual que **Amoxicilina** y **Dicloxacilina** fue utilizada en su mayoría de **4-5** días (18 de 19 prescripciones).

Con respecto a las **Cefalosporinas**: **Cefixima** fue prescrita de **4-7** días en 1 caso y de **1-3** días en 2 casos tratados.

**Cefadroxilo** fue empleado de **4-7**días en los 2 únicos casos reportados.

En relación a los intervalos de dosis la **Amoxicilina** fue empleada **3** veces al día en **130** ocasiones de los **150** casos y en **18** casos 2 veces al día. En dos expedientes no aparece el intervalo de dosis. Por otro lado la **Dicloxacilina** fue empleada de 3 a 4 veces al día (en un 50% respectivamente).

Las **Cefalosporinas Cefadroxilo** y **Cefixima** fueron empleadas en su mayoría 2 veces al día.





***Tabla No. 7 Características clínicas de dermatopatías inducidas por medicamentos reportadas en expedientes clínicos.***

Dermatitis exfoliativa	Necrosis epidérmica	Eritema multiforme	Eritema nodoso	Erupciones (rash)	Foto dermatitis	Urticaria
Amitriptilina (1 posible) Ceftriaxona (2 probable) Indometacina (6 posible)	Alopurinol (5 Probable) Ampicilina (1 probable) Paracetamol (1 posible)	Amoxicilina (11 probable) Azatioprina (4 posible) Captopril (1 probable) Ceftriaxona (5 probable) Indometacina (2 posible)	Ampicilina (5 probable)	Carbamazepina (4 probable) Ceftazidima (7 probable) Ceftriaxona (5 posible) Clindamicina (1 posible) Paracetamol (6 probable) Vancomicina (5 posible)	Alopurinol (2 posible) Ampicilina (4 probable) Ceftazidima (6 posible) Metronidazol (1 posible) Paracetamol (7 posible) Verapamilo (1 posible)	Amitriptilina (2 probable) Amoxicilina (2 probable) Ampicilina (12 posible) Captopril (5 posible) Ceftriaxona (2 probable) Clindamicina (4 probable) Indometacina (10 probable) Metronidazol (3 posible) Vancomicina (2 probable)
<b>Total: 9 2 probables</b>	<b>Total: 7 6 probables</b>	<b>Total: 23 17 probables</b>	<b>Total: 5 5 probables</b>	<b>Total: 28 17 probables</b>	<b>Total: 21 4 probables</b>	<b>Total: 42 22 probables</b>



Rash pustuloso	Hiperpigmentación	Alopecia	Púrpura	Erupciones liquenoides	Eccema	Acné
Alopurinol (10 posible) Insulina (2 posible)	Clorpromacina (2 probable) Prednisolona (10 posible)	Ninguna	Insulina (1 probable) Prednisolona (5 probable) Vancomicina (2 posible)	Ninguna	Azatioprina (5 posible) Ceftazidim (2 posible) Clorpromacina (3 posible) Haloperidol (6 posible)	Azatioprina (1 posible)
<b>Total: 120 probables</b>	<b>Total: 122 probables</b>		<b>Total: 86 probables</b>		<b>Total: 160 probables</b>	<b>Total: 10 probables</b>

En relación a las características clínicas de las dermatopatías diagnosticadas como efectos adversos probables o posibles, se determinó que la urticaria fue el efecto nocivo más reportado (42 casos, de los cuales 22 corresponden a efectos adversos probables). El medicamento más frecuentemente implicado en este tipo de dermatopatía fue la ampicilina 12 ocasiones e indomatacina 10 casos.

Otra dermatopatía reportada frecuentemente fue las erupciones cutáneas o rash, de 28 eventos 17 fueron clasificados según el algoritmo de Kart como probables. En tercer orden de frecuencia se reporta en expedientes clínicos, el eritema multiforme (23 casos) la mayoría como efectos adversos probables (17) (Tabla no.7)

Los efectos adversos de alopecia y las erupciones liquenoides no fueron diagnosticados en el tiempo estipulado del estudio. (Tabla No 7)



La dermatitis exfoliativa fue causada posiblemente por indometacina (6 casos), el alopurinol utilizado en 5 pacientes produjo probablemente este efecto adverso en dichos individuos. La amoxicilina con ácido clavulánico produjo 11 casos de eritema multiforme, clasificados éstos como probables. (Tabla No.7)

La fotodermatitis fue diagnosticada como efecto adverso probable en 4 casos de 21 reportados. El rash pustuloso fue ocasionado posiblemente en 10 casos por alopurinol, por otro lado prednisolona causó posiblemente 10 casos de hiperpigmentación. Solo se reporta en este estudio un caso de acné causado probablemente por el uso de azatioprina. (Tabla No7)



*Tabla No 8 Gravedad de las lesiones tipo dermatopatías diagnosticadas como reacciones adversas probables y posibles como causalidad por medicamentos.*

Fármaco_implicado	n casos	Gravedad de dermatopatías			Total
		Leve	Moderada	Grave	
<b>Alopurinol</b>	17	-	-	17	17
<b>Amitriptilina</b>	3	-	-	3	3
<b>Amoxicilina clavulánico</b>	13	-	11	2	13
<b>Ampicilina</b>	22	-	5	17	22
<b>Azatioprina</b>	10	-	5	5	10
<b>Captopril</b>	6	-	1	5	6
<b>Carbamazepina</b>	4	4	-	-	4
<b>Ceftazidima</b>	15	7	-	8	15
<b>Ceftriaxona</b>	16	5	7	4	16
<b>Clorpromacina</b>	5	-	-	5	5
<b>Clindamicina</b>	5	1	-	4	5
<b>Haloperidol</b>	6	-	-	6	6
<b>Indometacina</b>	18	-	2	16	18
<b>Insulina</b>	3	-	-	3	3
<b>Metronidazol</b>	4	-	-	4	4
<b>Paracetamol</b>	14	6	-	8	14
<b>Prednisolona</b>	15	-	-	15	15
<b>Vancomicina</b>	9	1	-	8	9
<b>Verapamilo</b>	1	-	-	1	1
<b>Total</b>	185	24(12,9%)	31(16,7%)	130(70,2%)	185(100%)



Leve: erupción cutánea

Moderada: eritema multiforme, eritema nodoso, acné

Grave: dermatitis exfoliativa, necrosis epidérmica, fotodermatitis, urticaria, rash pustuloso, hiperpigmentación, púrpura, eccema, acné.

Respecto a la gravedad de las reacciones adversas tipo dermatopatías clasificadas como probables o posibles, se determinó que de un total de 185 eventos, 130 fueron clasificados como graves (70,2%). Solo el 12,9% del total de dermatopatías se clasificaron como efectos leves. (Tabla No.8)

Alopurinol produjo 17 efectos adversos tipo dermatopatías de cuales todos fueron clasificados como graves, una situación similar se presentó con el uso de amitriptilina (3 casos graves) (Tabla No.8)

Ampicilina produjo de un total de 22 eventos adversos 5 efectos moderados y 17 graves. Indometacina causó 16 efectos graves de un total de 18 eventos reportados. (Tabla No 8).



## ***IX. DISCUSIÓN DE RESULTADOS***

Muchos autores coinciden que las reacciones adversas causadas por medicamentos que producen efectos cutáneo – mucosos representan entre el 25 y 30 % del total de eventos a su vez se presentan entre el 2 al 3% de pacientes hospitalizados. (5, 13, 16, 17,20)

Aunque es indudable que las reacciones adversas dérmicas constituyen un problema común, se desconoce su frecuencia real ya que existen una serie de limitaciones metodológicas en materia de diagnóstico y administración de servicios de salud que hacen poco confiable la información sobre su incidencia, severidad y sus efectos últimos sobre la salud. (5,6,)

Un problema adicional en la medición de la frecuencia es la definición operativa de los casos, especialmente por las dificultades para demostrar una relación de causa – efecto. (5,11)

En este estudio se requirió la revisión de 3960 expedientes de pacientes con criterios clínicos de ingreso a la sala de Medicina Interna del hospital Oscar Rosales de León, Nicaragua. De los 3960 expedientes, 2693 (68% del total) cumplieron con los criterios de inclusión del estudio, sin embargo solo 1481 pacientes fueron elegibles debido a limitantes en el servicio de registro: pérdidas parciales de expedientes y falta de hojas de evolución clínica y descargue de medicamentos. Este inconveniente es frecuentemente reportado en múltiples estudios relacionados a la recolección de datos a partir de expedientes clínicos.

En total se estudiaron 281 casos reportados de pacientes adultos que ingresaron por diversas patologías y presentaron durante su estancia hospitalaria dermatopatías que fueron atribuidas a su medicación en el hospital.



El mayor porcentaje de ingresos al servicio de medicina interna correspondió a pacientes que tenían entre 60 a 76 años y de 40 a 59 años, este dato se puede correlacionar con las edades promedio de inicio de las principales patologías crónicas. Según autores como Mc Phee (29) las cardiopatías relacionadas con afección vascular (hipertensión) y los trastornos metabólicos como la diabetes aparecen alrededor de los 40 años. Estas patologías tienen gran influencia por la edad producto del envejecimiento natural de todos los mecanismos homeostáticos fisiológicos del individuo. Esta situación agrava la patología que causó el ingreso hospitalario y por ende influye en el pronóstico.

Según autores como Gell y Kart, para analizar cada caso de pacientes ingresados y que presentaron dermatopatías es necesario tomar en cuenta la edad y la comorbilidad de los pacientes, dos elementos que en este estudio se tomaron en cuenta para valorar la causalidad de eventos adversos tipo dermatopatías producidos por medicamentos.

Las reacciones adversas a medicamentos son raras en lactantes y niños y en los pacientes mayores la susceptibilidad es más frecuente especialmente en mayores de 65 años debido a factores como la polifarmacia, cambios fisiológicos producto de la vejez que afectan la farmacocinética o farmacodinámica de un medicamento, alteración de la homeostasis, múltiples patologías y el uso de medicamentos con estrecho margen terapéutico.

La función hepática y renal alterada por patologías o por la edad aumenta el riesgo de desarrollar erupciones cutáneas.

Las patologías o grupos de enfermedades por las cuales se ingresó a la población de estudio a nivel hospitalario fueron las patologías cardiovasculares 33,6%, y las patologías metabólicas 20,4%. Las infecciones del tracto respiratorio inferior, las gastrointestinales, las infecciones genito urinarias y los trastornos neurológicos fueron en menor proporción las causas de ingreso.



Como se puede observar, todos estos trastornos influyen directamente o indirectamente en la aparición de efectos adversos que a su vez puede obstaculizar el diagnóstico del evento adverso.

Estados mórbidos crónicos que incluyen dentro de su fisiopatología procesos inflamatorios crónicos como la artritis, carditis por insuficiencia valvular o infecciones que propician inflamación como la neumonía inducen la leucocitosis y el repunte de macrófagos, interleucinas, histamina, inmuglobulinas E y cortisol que de acuerdo a Gell son elementos inmunocelulares que potencian la aparición de reacciones adversas de tipo dermatopatías.

En el presente estudio se pudo observar que los grupos de medicamentos utilizados en los pacientes según las patologías que originaron su ingreso no presentaban en todos los casos concordancia con el tipo de enfermedad y tipo o perfil del fármaco, así a las patologías cardiovasculares se les prescribieron no solo medicamentos de los grupos cardiovasculares sino también neurológicos (atenolol, losartan, captopril, enalapril). La mayoría de prescripciones para enfermedades metabólicas (diabetes, hipertiroidismo) fueron de los grupos de medicamentos endocrinos (insulina, alopurinol). Los antibióticos fueron prescritos para enfermedades respiratorias (ampicilina, ceftriaxona, clindamicina).

Los estados de comorbilidad de tipo gastrointestinal recibieron en su mayoría prescripciones de medicamentos cardiovasculares (atenolol, verapamilo, hidroclorotiazida), por otro lado, los medicamentos del grupo neurológico/ analgésicos (haloperidol, paracetamol, indometacina, clorpromacina) se prescribieron en su mayoría para estados de comorbilidad neurológica (psicosis, abstinencia alcohólica). Aunque no fue objetivo de estudio, se pudo observar que los pacientes incluidos en el estudio no solo presentan una patología sino al menos dos o más, lo cual evidencia el uso de grupos de medicamentos que no coincide con la patología de base.





Se constató en esta investigación que el hábito de tomar alcohol fue el más frecuente (38,5% del total de población de estudio). El tabaquismo solo se reportó en 21,0% de los casos. Los hábitos nocivos junto a la edad y comorbilidad entendida como la presencia de una o más patologías son factores de riesgo para complicaciones clínicas y aparición de efectos adversos que incluye las dermatopatías.

En este estudio se pudo diagnosticar 185 reacciones adversas de tipo dermatopatías de un total de 281 eventos adversos en piel. Se pudo catalogar 84 reacciones adversas como probables y 101 reacciones dérmicas clasificadas como reacciones adversas posibles. El mayor problema que el profesional de la salud enfrenta al evaluar una reacción adversa a un medicamento en un paciente en particular es el 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 como en el caso de este estudio, y con frecuencia, los eventos clínicos adversos no se pueden distinguir de los síntomas de la enfermedad subyacente o bien de las enfermedades o complicaciones del paciente.

Por convención, la probabilidad de que un evento adverso este asociado con la administración de un medicamento específico se puede clasificar como probable cuando existe una relación temporal razonable después de la administración de un medicamento: en este caso todos los pacientes recibieron tratamiento farmacológico y posteriormente apareció el evento adverso, muestra un patrón de respuesta conocido, en particular al revisar los libros de texto, diversos autores y expertos en farmacología se infiere que el medicamento sospechosos de causar la reacción adversa tiene reportes que afirman que éste la produce.



Otros aspectos para definir que la reacción adversa es probable es confirmar si desaparece al suspender el medicamento, pero no después de la re administración del medicamento y que a su vez no se puede explicar por las características de la enfermedad del paciente.

Según el algoritmo de Kart y Lasagna el 29,8% del total de efectos dérmicos reportados se clasificaron como reacciones probables. 96 reacciones dérmicas en la población de estudio no fueron causadas por los medicamentos aplicados durante la estancia hospitalaria.

La diferencia entre una reacción adversa posible y probable radica en que los efectos adversos posibles pueden o no seguir un patrón de respuesta conocido; pero que se puede explicar por las características del estado clínico del paciente. Como revela este estudio, la mayoría de los eventos adversos se catalogaron como posibles debido a la complejidad de los casos, la medicación intrahospitalaria cuya media fue de 4 medicamentos y la falta de rigurosidad al detectar y sospechar una dermatopatía relacionada o no con medicamentos.

La amoxicilina e indometacina fueron los medicamentos que produjeron efectos adversos dérmicos clasificados como probables (13 y 12 respectivamente). Estos datos están en concordancia con reportes de farmacovigilancia a nivel latinoamericano (30), en particular el sistema de Farmacovigilancia de Cuba (Habana, 2008) reporta que la indometacina muestra un perfil de efectos adversos de tipo dérmico que solo se compara con los casos de síndrome de Steven Johnson causados por nitrofurantoina.



La ampicilina, según los datos del formulario terapéutico nacional (2005) (31) puede causar diversos efectos adversos de tipo dermatopatías las cuales en el estudio pudieron atribuirse a este fármaco: Ampicilina (1 caso probable de necrosis epidérmica y 5 casos probables de eritema nodoso) la ampicilina también estuvo involucrada en casos de urticaria (12) y fotodermatitis (4).

Cabe destacar que todos estos efectos dérmicos se clasifican clínicamente como graves, por lo que es necesario retirar el fármaco y brindar tratamiento específico para disminuir la intensidad de la reacción adversa.

La azatioprina y prednisona produjeron posibles efectos adversos dérmicos según el puntaje obtenido en cada caso reportado y basado en el algoritmo de Kart.

La azatioprina estuvo relacionada con casos de eritema multiforme y eccemas, además causó posiblemente el único caso de acné inducido por fármacos. El eritema multiforme se caracteriza según La Chapelle en su atlas dermatológico, como un proceso patológico que con facilidad progresa a todo el cuerpo e induce a máculas o manchas irreversibles aún cuando la piel es de color. Las repercusiones estéticas son mayores cuando las manchas asemejan cloasma del embarazo.

En relación a los eccemas, generalmente tienen un origen atópico a como lo comenta el mismo La Chapelle, sin embargo las reacciones adversas independientes de la dosis (alergias a medicamento, reacciones por causas farmacogenéticas), son peculiares a un grupo de individuos con características genéticas o inmunológicas particulares. Por tanto, estas reacciones se detectan solamente cuando el medicamento se administra a individuos con tales características. Estas reacciones se detectan raramente durante los ensayos clínicos iniciales y en general no se pueden predecir a partir de los estudios toxicológicos en animales.



En 13 pacientes se reportó efectos adversos dérmicos los cuales se les aplicó aminofilina, sin embargo ninguno de los casos se atribuyó al medicamento (13 reacciones nulas). Cuando se cataloga el efecto adverso como nulo o dudoso El evento está más probablemente relacionado a otros factores que al medicamento implicado. En definitiva, cuando no hay reportes a través de sistemas de Farmacovigilancia o de manera espontánea en boletines como Botllet groc (32) del servicio Catalán de Farmacovigilancia, el evento es considerado inmediatamente como originado por otra causa diferente al medicamento. Con frecuencia, hay desacuerdos importantes en las evoluciones hechas por los profesionales de la salud con respecto a la casualidad de las reacciones adversas a los medicamentos pero cuando no hay reportes en estudio previos o no hay información en la bibliografía farmacológica que indique que el medicamento puede causar el efecto adverso el evento no se reporta dificultando una futura evaluación. Por ejemplo se sabe que los profesionales de salud tienen desacuerdos en la evaluación por lo menos el 50% de los casos. (6, 22,30)

En un intento por uniformar la evaluación de la casualidad de las reacciones adversas a los medicamentos, se han desarrollado varios algoritmos con diversos grados de complejidad. En esta investigación se utilizó de acuerdo al diseño metodológico el algoritmo de Kart y Lasagna, la Escala de probabilidad de una Reacción Adversa a Medicamentos, considerado válido y confiable en una variedad de situaciones clínicas. Dicha escala está constituida por un cuestionario simple, que analiza sistemáticamente los diferentes factores que se deben evaluar para establecer una asociación casual entre el (los) medicamento (s) y las reacciones adversas observadas (como por ejemplo, patrones de respuesta, secuencia temporal, desaparición del evento al suspender el medicamento, reaparición del evento al re instituir el medicamento, causas alternativas, respuesta a placebo, niveles corporales del medicamento, relación dosis respuesta, experiencia previa del paciente con el medicamento, y confirmación de la evidencia por métodos objetivos ).



Cada pregunta se puede contestar afirmativamente (si), negativamente (no), o no se sabe / no aplicable y se le debe asignar un puntaje. Como ejemplo de este estudio, clorpromacina fue asociada a 22 casos de pacientes que presentaron reacciones dérmicas pero 17 de éstos fueron catalogados como nulas debido a que los efectos clínicamente no estaban reportados en la bibliografía farmacológica como causados por el medicamento.

Otro ejemplo de fármacos prescritos durante el estudio y que en el transcurso de la hospitalización los pacientes expuestos presentaron dermatopatía, fue digoxina. De acuerdo al formulario nacional de medicamentos (Nicaragua 2005) (31). El perfil de efectos adversos causados por este fármaco es de cardiotoxicidad y no dermatotoxicidad.

De las dermatopatías diagnosticadas como efectos adversos probables o posibles, la urticaria fue el efecto nocivo más reportado (42 casos, de los cuales 22 corresponden a efectos adversos probables). Como se comentó anteriormente, el medicamento más frecuentemente implicado en este tipo de dermatopatía fue la ampicilina 12 ocasiones e indometacina 10 casos, existe una causalidad muy fuerte según el algoritmo de Kart y Lasagna, en estos casos los pacientes presentaron puntajes entre +7 a +9 puntos.

Otra dermatopatía reportada frecuentemente fue las erupciones cutáneas o rash, de 28 eventos 17 fueron clasificados según el algoritmo de Kart como probables. La erupción cutánea según Rawling y Thompson las reacciones adversas producidas por medicamentos podrían dividirse en dos grandes grupos: las que son efectos farmacológicos normales pero aumentados (de A o augmented) y las que son efectos farmacológicos totalmente anormales o inesperados si se tiene en cuenta la farmacología del medicamento (mecanismo de acción) considerado (tipo B o bizarre).



Los efectos adversos tipo A son reacciones comunes y pueden ocurrir en cualquier individuo y son el resultado de una acción y un efecto farmacológico exagerado (generalmente la dosis), pero por otra parte esperado, de un fármaco administrado en dosis terapéuticas habituales. Se trata de efectos adversos predecibles si se conocen las propiedades farmacológicas del producto administrado, pueden ser debidas a causas farmacocinéticas (variaciones en la absorción, la distribución, el metabolismo o excreción) y farmacodinámicas (por variabilidad en la sensibilidad del receptor o en los mecanismos homeostáticos que condicionan el efecto farmacológico).

Generalmente los efectos adversos tipo A dependen de las dosis a pesar de que su incidencia su letalidad es baja. En el caso particular del estudio las dermatopatías se clasificaron como graves. Por otro lado, los efectos adversos tipo B son efectos totalmente aberrantes que no pueden predecirse sobre la base de las propiedades farmacológicas de un medicamento administrados en la dosis terapéutica habitual en un paciente, son infrecuentes, no relacionadas con la dosis ni con la respuesta farmacológica normal, incluyen principalmente las producidas por mecanismos inmunológicos e idiosincrásicos; ocurriendo en los individuos susceptibles. La urticaria, fotosensibilidad y eritemas pueden ser clasificados en esta categoría.

La gravedad de una reacción tipo dermatopatía puede ser desde mortal: la reacción produce la muerte del paciente, grave: la reacción amenaza directamente la vida del paciente y por ende es necesario retirar el fármaco, efecto adverso moderado: la reacción provoca hospitalización o atención en servicios de urgencias o bien baja laboral o escolar sin amenazar directamente la vida del paciente y no requiere más que ajustar la dosis en casos ambulatorios. En esta investigación la mayoría de los efectos tipo dermatopatías fueron clasificados como graves: en particular la necrosis epidérmica, erupción pustulosa y urticaria entre otros, esta clasificación se basa en características clínicas de cada entidad patológica y su evolución y pronóstico.



Tanto la erupción pustulosa como la urticaria son altamente pruriginosos lo que provoca rascado y erosiones en la piel que son puerta de entrada a bacterias de flora normal de la epidermis: *staphylococcus aureus* o *epideermidis* que generan una sepsis y hasta un shock séptico.

Los eccemas clasificados también como efectos dermatopatias graves pueden causar infecciones secundarias al cambiar el Ph de la epidermis y mucosas adyacentes lo que origina síndromes como el Steven Johnson o síndrome de piel escaldada principalmente en individuos susceptibles: diabéticos, inmunocomprometidos y nefrópatas.

La necrosis epidérmica reportada en 7 pacientes: 5 expuestos a alopurinol y 2 pacientes a los que se expuso a paracetamol (1) y ampicilina (1) pueden considerarse como el efecto adverso tipo dermatopatias más grave debido a que clínicamente la necrosis significa tejido muerto esfacelado que requiere una remoción quirúrgica y por ende un riesgo sobre agregado para el paciente.

La mortalidad aproximada reportada en diversos estudios de dermatopatias en niños y adultos hospitalizados (Muñoz y cols) es de 0.8 %. En el presente estudio no hubo casos fatales.



## X. CONCLUSIONES

De acuerdo a los objetivos planteados se puede concluir que:

1. La frecuencia de las dermatosis sospechosas de ser inducidas por medicamentos en pacientes ingresados al servicio de medicina Interna del HEODRA durante el último semestre del año 2010 fue de 6,8%. 2693 fue el 68% del total de ingresos en el período de estudio (3960) cumpliendo con los criterios de inclusión
2. La relación causal según el algoritmo de Kart y Lasagna fue asignada según puntaje a 84 efectos adversos probables de ser causados por medicamentos (29,8%) y 101 casos presentaron posibles efectos adversos tipo dermatopatías (35,%)
3. La mayoría de efectos tipo dermatopatías fueron, según el algoritmo de Kart, de tipo posibles (puntaje de 5 a 2 puntos), por otro lado 96 (34,1%) dermatopatías no estuvieron relacionadas con el medicamento empleado (reacciones adversas dudosas o nulas que quedaron de 0 puntos a menos 4 puntos)
4. Dos grupos de edades resultaron con el mayor porcentaje de ingresos al servicio de medicina interna: Los pacientes que tenían entre 60 a 76 años y de 40 a 59 años (33,8% y 32,3% respectivamente), los pacientes mayores de 76 años representaron el tercer grupo con mayor frecuencia de ingresos durante el período de estudio (18,0%).
5. Las principales patologías o grupos de enfermedades considerados en el estudio como variable de morbilidad fueron las patologías cardiovasculares y metabólicas (33,6%, y 20,4%) infecciones del tracto respiratorio inferior 14,5%, patologías gastrointestinales 11,0%, las infecciones genito urinarias ocuparon el 9,5%. Los trastornos neurológicos ocuparon el 9,0% del total de casos de ingresos y solo el 2% correspondió a casos psiquiátricos.





6. Respecto a la medicación prescrita en la población de estudio se determinó que los antiasmáticos/ y medicamentos para neumología se utilizaron en su mayoría para casos de pacientes con co morbilidad gastrointestinal (92,1%), metabólica (74,7%) y respiratoria (58,3%).

7. Los medicamentos del grupo psiquiátrico fueron prescritos mayormente en casos de pacientes con co morbilidad neurológica (80,9%). Los medicamentos que actúan a nivel del sistema autónomo fueron utilizados en estados de co morbilidad cardiovascular (48%), psiquiátrico (33,4%), respiratorio (31,7%) y solo el 2,9% para casos de morbilidad gastrointestinal.

8. En este estudio, el grupo de medicamentos dermatológicos/ antialérgicos fue empleado con menor frecuencia y porcentaje: co morbilidad neurológico (8,1%), gastrointestinal (5,0%) y psiquiátrico (6%).

9. Las dermatosis sospechosas de ser inducidas por medicamentos fueron clasificadas según sus características clínicas y gravedad de las lesiones. Como efectos adversos probables o posibles, se determinó además que la urticaria fue el efecto nocivo más reportado (42 casos, de los cuales 22 corresponden a efectos adversos probables).

10. El medicamento más frecuentemente implicado en este tipo de dermatopatía fue la ampicilina 12 ocasiones e indomatacina 10 casos.

11. Otra dermatopatía reportada frecuentemente fue las erupciones cutáneas o rash, de 28 eventos 17 fueron clasificados según el algoritmo de Kart como probables.

12. En tercer orden de frecuencia se reporta en expedientes clínicos, el eritema multiforme (23 casos) la mayoría como efectos adversos probables (17)

13. Los efectos adversos de alopecia y las erupciones liquenoides no fueron diagnosticados en el tiempo estipulado del estudio. (Tabla No 7)



4. La amoxicilina con ácido clavulánico produjo 11 casos de eritema multiforme, clasificados éstos como probables.
  
5. La fotodermatitis fue diagnosticada como efecto adverso probable en 4 casos de 21 reportados. El rash pustuloso fue ocasionado posiblemente en 10 casos por alopurinol, por otro lado prednisolona causó posiblemente 10 casos de hiperpigmentación. Solo se reporta en este estudio un caso de acné causado probablemente por el uso de azatioprina.
  
6. La dermatitis exfoliativa fue causado probablemente por ceftriaxona (2 casos), la necrosis epidérmica tuvo 5 casos catalogados como probables por alopurinol, eritema multiforme fue causado según algoritmo de Kart por amoxicilina (11 casos), carbamazepina estuvo implicada como causal probable de rash (7 casos), la urticaria fue observada en 42 casos de los cuales la vancomicina fue implicada como fármaco probable de causarla.



## ***XI. RECOMENDACIONES***

En base a los resultados obtenidos en la presente investigación:

1. ***A la institución sanitaria:*** Instar a las autoridades de Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales Argüello de León la elaboración de fichas de diagnóstico y seguimiento de reacciones adversas en general. Los farmacéuticos del Hospital y sus regentes pueden colaborar con la elaboración de un sistema de farmacovigilancia para diagnóstico, prevención y/o tratamiento de eventos adversos.
2. ***A la institución educativa:*** Promover la puesta en práctica de un sistema de farmacovigilancia en estudiantes de pregrado tanto en salas de hospital como a nivel comunitario (centros y puestos de salud) contribuyendo a una base de datos nacional que aporte datos a otros países de la región.
3. ***A otros investigadores:*** Motivar a futuros profesionales farmacéuticos dar seguimiento al presente estudio enfatizando en una sub clasificación de pacientes con riesgo bajo o elevado de complicaciones y por ende de mayor riesgo de mayor estancia hospitalaria y aumento de costos sanitarios y deterioro de la calidad de vida.



## *XII. BIBLIOGRAFIA*

1. Crosi, Alejandro; Borges Gonzáles, Silvana; Estévez Carrizo, Francisco. Reacciones adversas medicamentosas graves: síndrome de Stevens- Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Rev Med Uruguay 2004, 20: 172-177.
2. Guerra, Aurora. Hasta un tercio de las reacciones adversas a los medicamentos se manifiestan en la piel. El mundo / suplemento de salud 394. 2000.
3. Ariza Gómez, Santiago Andrés; Iglesias Camarra, Antonio; Restrepo Suárez, José Félix. Reacciones adversas cutáneas durante la terapia con medicamentos antirreumáticos. Revista colombiana de reumatología. Vol. 9. N° 2, Junio 2002, pp. 148-155.
4. Harrison ONLINE en español. Principios de Medicina interna. 16ª edición, parte II. Mc Graw Hill Harrison.
5. 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 de 2005. Managua, Nicaragua, Mayo del 2005.
6. García, Antonio G. Índice de especialidades Farmacéuticas. Prescripción racional de Fármacos. EDMINSA. Intercon 1990. Pág. N° 95-99.
7. J. R. Laporte; G, Tognoni. Principios de Epidemiología del medicamento. Ediciones científicas y técnicas, S.A. Masson, SALVAT 1992. Capítulo I, Pág. N° 16-19.



8. QPS-OMS. Métodos en farmacología clínica. Programa desarrollo de servicios de salud. Enero 1992, Pág. N° 342-348.
9. American Academy of Dermatology. Guidelines of care for cutaneous adverse drug reactions. J AM Acad Dermatol 1996; 35:458-61.
10. Arenas, Roberto. Dermatología: Atlas, diagnóstico y tratamiento. 2a. edición. México. Mc Graw Hill Interamericana, 1996, Pág. N° 49-57.
11. Arévalo López, Alfredo. Farmacodermias. Programa de Actualización continua en Dermatología. 1(3); 19-28. 2000.
12. 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.
13. Braun Falco, Otto et al. Dermatology 3a edición. New York. Springer Verlag 1991. Pág. N° 275-291.
14. Fiszenson-Al bala F, Auzerie V; Mahe E; et al: A - 6 month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. Br J Dermatol. 2003; 149 (5): 1018-22.
15. Fitzpatrick, Thomas. B`'; et al. Dermatología en medicina general. 5a edición. Editorial médica pan americana 2001. Pág. N° 1724-1733.
16. Habif, Thomas P. Clinical dermatology. 3a edición. Mosby 1996. Pág. N° 409-441.
17. Martínez Morales, Elbiá 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.



18. Dudukadan David, thappa Devinder Mohan. Adverse cutaneous drug reactions: clinical gattern and causative aqents in a tertiary care center in a south India. Indian J Dermatol 2004; 70:20-24.
19. Quispe Inga, Juan Carlos; Valencia Santos Ángel: Enfermedades inducidas por drogas en el Hospital nacional Guillermo Almenara Irigoyen de Agosto 1998 de diciembre del 2001.
20. Sharma VK, Sethuraman GG. Adverse cutaneous reactions to drug: an overview. J Postgrad Med 1996; 42:15-22.
21. OPS. Glosario de medicamentos: desarrollo, evolución y uso. Washington, DC.1999.333p.
22. Castillo Zeledón. Manejo hospitalario de infecciones respiratorias agudas en niños menores de 5 años. Mayo 1993.
23. Brunton, Lazo & Parker (2006) “Goodman & Gilman: Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica” Undécima Edición. Editorial McGraw Hill Interamericana. EE.UU.
24. Flórez, Jesús (1997) “Farmacología Humana” 3ª Edición. MASSON, S.A. Barcelona, España.
25. Muñoz Anton BJ; “Evaluación del Perfil de Seguridad de la Terapia Antineoplásica empleada a las pacientes con Cáncer Cérvicouterino ingresadas al Hospital Regional César Amador Molina de Matagalpa, Enero – Octubre del año 2008” Tesis Monográfica, UNAN-León.



26. Muñoz Anton BJ; Flores C. y Hernández K. “Aplicación de un Sistema de Farmacovigilancia a pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico que asisten a la Fundación de Lupus Eritematoso Sistémico de Nicaragua (FLESNIC), Febrero a Marzo 2009” Tesis Monográfica, UNAN-León.
  
27. Formulario Terapéutico Nacional cuarta edición. MINSA Nicaragua.
  
28. Cooper Metha WHO Model Formulary 2008. UK
  
29. Mcphee, Ganong Fisiopatología médica: una introducción a la medicina clínica. 2da edición. Edit. Manual Moderno. 2006
  
30. Sistema de farmacovigilancia. La Habana, Cuba. Reportes de dermatopatías 2002-2010.
  
31. Formulario Nacional de Medicamentos, República de Nicaragua. MINSA, 6 ta edición 2005.

### **Fuentes Primarias**

1. Ph. D, Otero López M. (Junio, 2004) “Nuevas Iniciativas para Mejorar la Seguridad de Utilización de los Medicamentos en los Hospitales” Tomado de la Revista Española de Salud Pública, Madrid, España. [http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1135-57272004000300003&script=sci\\_arttext](http://scielo.isciii.es/scielo.php?pid=S1135-57272004000300003&script=sci_arttext)
  
2. Ph. D. Otero López M. (2005) “Acontecimientos Adversos Prevenibles, Causados por Medicamentos en Pacientes Hospitalizados” Revista NOBLE: Noble Regional Institutional. Salamanca, España. [http://www.noble-arp.com/src/img\\_up/02032009.3.pdf](http://www.noble-arp.com/src/img_up/02032009.3.pdf)



# ANEXOS





I. ANEXOS

FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

*“Dermatopatias inducidas por medicamentos reportadas en pacientes ingresados al servicio de Medicina Interna del HECODRA durante el último semestre del año 2010”*

Ficha No. \_\_\_\_\_

No. Expediente. \_\_\_\_\_

*I. Datos generales del paciente:*

1).Edad: \_\_\_\_\_ a) Menores de 18 años

b) 18 a 25 años

c) 26 a 39 años

d) 40 a 59 años

e) 60 a 76 años

f) Mayor de 76 años

2).Medicación: a) \_\_\_\_\_

b) \_\_\_\_\_

c) \_\_\_\_\_

d) \_\_\_\_\_

e) \_\_\_\_\_

3).Co morbilidad: a) \_\_\_\_\_

b) \_\_\_\_\_

c) \_\_\_\_\_

d) \_\_\_\_\_



- 4). Hábitos nocivos: a) \_\_\_\_\_  
b) \_\_\_\_\_  
c) \_\_\_\_\_

*II. Información farmacoterapéutica:*

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

- a) Probada o definida  
b) Probable  
c) Posible  
d) Dudosa o nula

*III. Efectos adversos dérmicos*

- 5). Características clínicas: a) \_\_\_\_\_  
b) \_\_\_\_\_  
c) \_\_\_\_\_

- Urticaria
- Eritema pigmentado fijo
- Eritema multiforme
- Reacción acneiforme
- Erupción fotosensible
- Erupción liquenoide
- Eritrodermia
- Síndrome de hipersensibilidad
- Otras

6). Gravedad de la reacción \_\_\_\_\_

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

7). origen de la prescripción: \_\_\_\_\_



*Escala de probabilidad de las reacciones adversas a medicamentos Kart modificada*

<i>Condicionantes</i>	<i>Si</i>	<i>No</i>	<i>no se sabe / no disponible</i>	<i>Puntaje</i>
1. ¿Existe evidencia previa concluyente sobre esta reacción?	+1	0	0	
2. ¿Apareció la reacción adversa después de que se administró el medicamento implicado?	+2	-1	0	
3. ¿Ocurrió mejoría de la reacción adversa cuando se suspendió el medicamento o cuando se administró un antagonista específico?	+1	0	0	
4. ¿Reapareció la reacción adversa cuando se readministró el medicamento?	+2	-1	0	
5. ¿Existen causas alternativas que pudieran causar esta reacción?	-1	+2	0	
6. ¿Ocurrió la reacción después de administrar placebo?	-1	+1	0	
7. ¿Se demostró la presencia del medicamento en los fluidos corporales en concentraciones conocidas como tóxicas?	+1	0	0	
8. ¿Ocurrió variación en la gravedad de la reacción cuando se varió la dosis del medicamento?	+1	0	0	
9. ¿Ha experimentado el paciente una reacción similar en exposiciones previas al medicamento o a medicamentos similares?	+1	0	0	
10. ¿Se ha confirmado la reacción adversa mediante alguna evidencia objetiva?	+1	0	0	
Puntaje total				



## II. ANEXO

### FICHAS DE MEDICAMENTOS

<i>Nombre genérico: Alopurinol</i>
<i>Vía:</i> Oral
<i>Reacciones adversas:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dermatitis alérgica, muy raramente las erupciones van seguidas de reacciones alérgicas, vasculitis generalizada.</li><li>• Parecidos a síndrome de Stevens-Johnson y/o de Lyell (reacciones dérmicas, exfoliación, fiebre.</li><li>• Linfadenopatías</li><li>• Artralgias y/o eosinofilia)</li></ul>

<i>Nombre genérico: Aminofilina.</i>
<i>Vía:</i> Oral y Parenteral
<i>Reacciones adversas:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Puede producir urticaria o dermatitis exfoliativa.</li><li>• Salpullido.</li><li>• Rash.</li></ul>



<b>Nombre genérico: Amitriptilina</b>
<b>Vía:</b> Oral
<b>Reacciones adversas:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Somnolencia; Sudoración, temblor, erupción y reacciones de hipersensibilidad (Urticaria, fotosensibilidad.)</li><li>• Erupciones exantemáticas</li><li>• Leucopenia, agranulocitosis</li><li>• Fotodermatitis, disartria</li></ul>

<b>Nombre genérico: Amoxicilina + Acido clavulanico</b>
<b>Vía:</b> Oral y Parenteral
<b>Reacciones adversas:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sarpullido severo</li><li>• Prurito (picazón)</li><li>• Urticarias</li><li>• picazón</li><li>• Decoloración amarillenta de la piel u ojos.</li></ul>

<b>Nombre genérico: Ampicilina</b>
<b>Vía:</b> Oral
<b>Reacciones adversas:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Urticaria, prurito.</li><li>• Erupción cutánea eritematosa, medianamente prurítica y maculopapular. La erupción que, por lo general, no se desarrolla dentro de la primera semana de terapia, puede llegar a cubrir el cuerpo entero, plantas de los pies, palmas de las manos y la mucosa bucal. Habitualmente, la erupción desaparece en un periodo de tres a siete días</li></ul>



**Nombre genérico:** *Atenolol*

**Vía:** Oral

**Reacciones adversas:**

- Trastornos del gusto, sequedad y ulcera oftálmica, prurito, entumecimiento y/o hormigueo de dedos, manos y pies, piel y particularmente el cuero cabelludo.
- Rash psoriasiforme o exacerbación de la psoriasis
- Anticuerpos ANA
- Síndrome lúpico.

**Nombre genérico:** *Azatriopina*

**Vía:** Oral

**Reacciones adversas:**

- Linfomas u otro tipo de tumores.
- Cáncer de piel (melanoma y otros)
- Sarcomas y cáncer de cérvix in situ.

**Nombre genérico:** *Bromocriptina*

**Vía:** Oral

**Reacciones adversas:**

- Confusión, discinesias, alucinaciones, hipotensión, náuseas, infarto del miocardio, ulcera péptica, hemorragia gastrointestinal, fibrosis retroperitoneal, boca seca, depresión, síndrome de Rynaud.



<i>Nombre genérico: Captopril</i>
<i>Vía:</i> Oral
<i>Reacciones adversas:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Hipotensión, rash cutáneo con o sin prurito, fiebre, artralgia.</li><li>• Erupción con prurito, artralgias y eosinofilia; por lo regular, la erupción es leve y desaparece con la disminución de la dosis, con antihistamínicos o suspendiendo el medicamento.</li><li>• Lesiones reversibles que semejan penfigoide y fotosensibilidad.</li><li>• Enrojecimiento o palidez.</li></ul>

<i>Nombre genérico: Carbamacepina</i>
<i>Vía:</i> Oral
<i>Reacciones adversas:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Síndrome Stevens-Johnson, necrolisis epidérmica tóxica (Rash, Urticaria, Prurito)</li><li>• Síndrome similar a lupus eritematoso sistémico.</li></ul>

<i>Nombre genérico: Ceftriazona</i>
<i>Vía:</i> Parenteral
<i>Reacciones adversas:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Necrolisis epidérmica tóxica: eritema multiforme o síndrome de Stevens-Johnson.</li><li>• Exantemas, dermatitis alérgica, prurito, urticaria, edema y eritema multiforme.</li></ul>



<i>Nombre genérico: Clorpromazina</i>
<i>Vía:</i> Oral , Parenteral
<i>Reacciones adversas:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Piel seca y enrojecida, taquicardia, síndrome neuroléptico maligno.</li><li>• Trastornos de la piel y tejidos subcutáneos: fotosensibilización (eritema, pigmentaciones).</li></ul>

<i>Nombre genérico: Clindamicina</i>
<i>Vía:</i> Oral
<i>Reacciones adversas:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Dermatitis por contacto o hipersensibilidad (Erupción de piel, prurito, enrojecimiento, sudoración).</li><li>• Erupción morbiliforme generalizada, de leve a moderada</li><li>• Urticaria</li><li>• Eosinofilia y eritema multiforme</li></ul>

<i>Nombre genérico: Digoxina</i>
<i>Vía:</i> Oral y Parenteral
<i>Reacciones adversas:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Erupcion de piel, trombocitopenia.</li></ul>





<i>Nombre genérico: Haloperidol</i>
<i>Vía:</i> Oral, Parenteral
<i>Reacciones adversas:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Delirio anticolinérgico, pupilas agrandadas, calor, piel seca y enrojecida.</li><li>• Urticaria.</li><li>• Ictericia colestática a veces con eosinofilia (durante el primer mes de tratamiento).</li><li>• Leucopenia transitoria</li><li>• Fotodermatitis</li><li>• Erupciones acneiformes</li><li>• Erupciones maculopapulares</li><li>• Prurito</li><li>• Angioedema</li></ul>

<i>Nombre genérico: Indometacina</i>
<i>Vía:</i> Oral y Parenteral
<i>Reacciones adversas:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Urticaria.</li><li>• Artralgias, fiebres y escalofríos, Fatiga.</li><li>• Prurito y/o erupción cutánea u otras manifestaciones cutáneas.</li><li>• Septicemia, pielonefritis</li></ul>



<i>Nombre genérico: Insulina</i>
<i>Via:</i> Parenteral
<i>Reacciones adversas:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Alergia y resistencia a la insulina, lipoatrofia y lipohipertrofia en los sitios de la inyección y edema por insulina.</li><li>• Urticaria, angiodemas, edema laríngeo.</li></ul>

<i>Nombre genérico: Metronidazol</i>
<i>Via:</i> Oral y Parenteral.
<i>Reacciones adversas:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sabor metálico, neuritis periférica, urticaria, disuria, cistitis, disminución de la libido.</li><li>• Pequeños puntos rojos en la piel; sensación de presión en la pelvis; salpullido, ronchas, picazón o enrojecimiento en la piel.</li></ul>

<i>Nombre genérico: Paracetamol</i>
<i>Via:</i> Oral , Rectal
<i>Reacciones adversas:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Agranulocitosis, anemia, dermatitis alérgica.</li><li>• Ictericia, anemia hemolítica, erupciones cutáneas.</li></ul>



<i>Nombre genérico: Prednisolona</i>
<i>Vía:</i> Oral y Oftálmica
<i>Reacciones adversas:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Retención de líquidos de la cara (cara de luna, síndrome de Cushing)</li><li>• Acné</li></ul>

<i>Nombre genérico: Vancomicina</i>
<i>Vía:</i> Endovenosa
<i>Reacciones adversas:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Rash intenso y pruriginoso que cesa al suspender su administración, este síndrome se conoce con el nombre de síndrome del cuello rojo o escaldado, en similitud al síndrome relacionado con la toxina estafilocócica.</li><li>• Síndrome Stevens-Johnson.</li><li>• Dermatitis exfoliativa,</li><li>• Necrólisis epidérmica tóxica y vasculitis.</li></ul>

<i>Nombre genérico: Verapamilo</i>
<i>Vía:</i> Oral y Parenteral
<i>Reacciones adversas:</i> <ul style="list-style-type: none"><li>• Rash cutáneo, rubor facial, sensación de calor.</li><li>• Eritema multiforme.</li><li>• Síndrome Stevens-Johnson</li></ul>