

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA

UNAN-LEON



FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Escuela de Farmacia

Monografía para optar al título de licenciado químico farmacéutico

Tema:

Frecuencia de las dermatosis inducidas por medicamentos en pacientes pediátricos ingresados en el HEODRA durante los meses de Diciembre del 2006 a Febrero del 2007.

Tutor y asesor metodológico:

Dr. Byron Josué Muñoz Antón
Profesor de Farmacología Clínica.
Facultad de Medicina

Autora:

Br. Marlen Jessenia Ulloa Flores

León, Abril del 2007

RESUMEN

Frecuencia de las dermatosis inducidas por medicamentos en pacientes pediátricos ingresados en el HEODRA durante los meses de Diciembre del 2006 a Febrero del 2007.

Ulloa Flores M, Muñoz Antón B J.

Palabras claves: reacción adversa dérmica, dermatosis, profesionales de la salud, medicamentos, prescripción.

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

La investigación se clasificó según la fármaco epidemiología como una investigación de análisis estadísticas vitales (7) (farmacovigilancia fase IV), así mismo se caracterizó por ser un estudio descriptivo de corte transversal, que registra datos de morbimortalidad de acuerdo a la presencia de efectos indeseables relacionados con la administración de un medicamento, a través de una ficha de recolección de datos en base a las hojas de evolución de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Los pacientes fueron en su mayoría del sexo masculino dentro de las edades comprendidas de los 2 y 24 meses de edad, correspondientes a las salas de infectología y lactantes B, ingresados principalmente por neumonía adquirida en la comunidad, diarrea líquida sin deshidratación y abscesos en diferentes áreas del cuerpo la frecuencia de las dermatosis fue de 5.6% del total de prescripciones efectuadas y aparición de efectos adversos dérmicos (8 casos). La relación de causalidad según el algoritmo de Karch-Lasagna predominante fue la de probable, así mismo estas reacciones se pudieron clasificar como de tipo B no predecibles, caracterizándose por ser maculares, papulares y eritematosas; clasificándose de esta manera como erupciones exantemáticas y síndrome de hipersensibilidad. Según sus características clínicas se clasificaron como efectos adversos de leve a moderado.

Los medicamentos implicados con mayor frecuencia fueron los antibacterianos betalactámicos y sulfamidas, así como los AINES y tetraciclinas, siendo los antiepilépticos y sulfamidas los más asociados con las hipersensibilidades medicamentosas, prescritos en su mayoría por los médicos residentes e internos del hospital escuela de León.

Se recomienda continuar a través de esta propuesta con estudios relacionados con la identificación de este tipo de reacciones adversas a los medicamentos para determinar la frecuencia real de las mismas y proponer el desarrollo de un sistema regular de farmacovigilancia como complemento para una atención sanitaria integral.

DEDICATORIA

A Dios como ser supremo, que al ser el faro de mi vida me ha permitido finalizar con éxito mis estudios.

A mis padres Marvin Manuel Ulloa Rodríguez y Hilaria Milagros Flores, por ser mis dos grandes pilares que con mucho sacrificio y dedicación me han apoyado sin condición toda mi vida y que si ellos no podría haberse llevado a cabo este éxito personal.

A mi abuelita Luisa Emilia Flores que siempre ha estado a mi lado brindándome su cariño y apoyo incondicional.

A mi hermanita Eleana Ulloa, a mi madrina Claudia Larios y a mis amigos que han sido mi fortaleza y que han estado pendientes de mí toda la vida.

AGRADECIMIENTOS

Ante todo, agradezco a Dios por darme sabiduría y fortaleza para llegar a concluir satisfactoriamente esta etapa de mi vida.

A mis queridos padres Marvin Manuel Ulloa Rodríguez e Hilaria Milagros Flores y a mi abuelita Luisa Emilia Flores que con mucho amor y dedicación han estado a mi lado a lo largo de estos años, siempre dispuestos y dándome animo para seguir adelante.

Agradecimiento especial al Dr. Byron Muñoz, tutor y asesor metodológico por su dirección y por brindarme sus conocimientos y su apoyo constante durante la realización del estudio.

A los médicos residentes Dr. Marlon Medrano, Dr. Zelaya, Dra. Violeta Hernández y a los médicos internos Dr. Bismar Hernández y Marvin Ramírez por ayudarme desinteresadamente en la recolección de la información.

A todas aquellas personas que de una u otra forma apoyaron la realización de este trabajo monográfico.

OPINIÓN DEL TUTOR

El suscrito profesor principal de farmacología clínica y tutor del trabajo monográfico titulado “Frecuencia de las dermatosis inducidas por medicamentos en pacientes pediátricos ingresados en el HEODRA durante los meses de Diciembre del 2006 a Febrero del 2007”, realizado por Br. Marlen Jessenia Ulloa Flores, considera que sean cumplido los requisitos necesarios para ser sometida a consideración del tribunal examidor que las autoridades de la Facultad de Ciencias Químicas designen y a su vez ser defendida por la sustentante ante dicho tribunal, como requisito para hacerse acreedora del título de Licenciada Químico Farmacéutica.

En la realización de esta investigación la autora a mostrado alta capacidad de trabajo científico y metodológico así como disciplina y empeño, razones por la cual considero se encuentra apta para la exitosa defensa de este trabajo.

Los resultados y conclusiones a las que llega la autora pueden ser de utilidad como aporte al estudio de la farmacoepidemiología y en particular la farmacovigilancia, con un problema de salud pública tan sentido como es la evaluación de seguimiento de los tratamientos en la población Nicaragüense.

Tutor y asesor metodológico:
Dr. Byron Josué Muñoz Antón
Profesor de Farmacología Clínica.
Facultad de Medicina

INDICE

INTRODUCCIÓN -----	1
ANTECEDENTES -----	3
JUSTIFICACIÓN -----	6
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA-----	8
OBJETIVOS -----	9
MARCO TEÓRICO -----	10
MATERIAL Y MÉTODO -----	46
RESULTADOS -----	52
DISCUSIÓN Y ANÁLISIS -----	58
CONCLUSIÓN -----	65
RECOMENDACIONES -----	67
BIBLIOGRAFÍA -----	68
ANEXOS -----	71

INTRODUCCION

No cabe duda de que los extraordinarios avances terapéuticos del 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. (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 e 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, 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 considera que las reacciones adversas dérmicas son las reacciones adversas a fármacos más frecuentes, y que la dermis es el órgano diana por excelencia para su expresión. 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)

“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, respuestas farmacológicas, respuestas idiosincrásicas, alteraciones del metabolismo o interacciones farmacológicas y en muchos casos el mecanismo patógeno no llega a conocerse”. (5, 9, 10, 11, 13,16)

Sólo 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)

El aspecto variado de estas lesiones dificulta su diagnóstico, así como el hecho de que se tomen variados medicamentos. La suspensión de aquellos medicamentos destinados a sostener una función vital es prioritaria ante la sospecha de reacción dérmica severa. Existen síntomas y signos que solo permiten al profesional de la salud identificar los casos potencialmente 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)

ANTECEDENTES

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

En una revisión sistemática de las publicaciones sobre reacciones dérmicas a fármacos en diferentes páginas web: Biblioteca virtual de salud, MINSA y monografías.com, se encontraron los siguientes estudios:

En Finlandia se realizaron dos estudios multicéntricos (1966-1970 y 1980-1990); 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%), urticaria y angioedema (23-27%) con una variabilidad de 4% en el segundo estudio, las más frecuentes fueron atribuidas a medicamentos como las sulfamidas y penicilina. (5, 15,17)

Un estudio realizado en Paris, Francia (2000-2001) 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 penicilinas. (5,14)

Pudukadan David, Thappa Devinder Mohan (2001-2003) en el sur de la India indagaron el espectro clínico de las reacciones adversas dérmicas por medicamentos, la erupción más común observada fue la erupción fija por medicamentos (31.1%) y la maculopapular (12.2%) y los medicamentos más frecuentes fueron cotrimoxazol y dapsona. (5,18)

En el Centro Nacional de Dermatología “Dr. Francisco J. Gómez U.” Managua, Nicaragua (2000-2001 y 2004-2005) se realizaron dos estudios los cuales caracterizaron las reacciones adversas dérmicas sospechosas de ser inducidas por medicamentos. Ambos trabajos tuvieron los siguientes resultados: las reacciones más frecuentes fueron las acneiformes (30%) y eritema pigmentado fijo (28.3%) así mismo, los medicamentos más asociados a las reacciones adversas dérmicas fueron Sulfonamidas, corticoides y AINES. (5,17)

En estos trabajos sobre reacciones dérmicas a medicamentos las cifras de estas variaron, las manifestaciones más frecuentes fueron las exantemáticas, eritema pigmentado fijo y acneiforme y los medicamentos más comúnmente asociados 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 medicamento tanto de forma generalizada o específicamente sobre aquellas reacciones adversas medicamentosas graves (síndrome de Steven-Johnson y necrólisis epidérmica toxica), así como en relación con un grupo farmacológico específico (antirreumáticos).

En Nicaragua también se cuentan con estudios actuales relacionados con este fenómeno pero sólo en la capital. En León no se han reportado estudios de este tipo, en el Hospital escuela de esta ciudad solamente se han publicado estudios de enfermedades dermatológicas relacionadas con otros factores causales, ninguna en relación con medicamentos, lo que no ha permitido tener idea de la magnitud de este problema en relación a las dermatosis inducidas por medicamentos y su consecuencia en el ámbito sanitario y salud.

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 éste, así como su asociación con toxicidad visceral en algunos casos (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 traumas 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.

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 importancia variable, influye en la imagen que el niño, adolescente o adulto tiene de si 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 invaliden al paciente por un tiempo prolongado, afectar por completo

la salud tanto física como mental del individuo, en cuyo caso representará además un problema económico por los gastos directos relacionados con el costo de la hospitalización y la asistencia médica que pueden ser considerables.

A pesar de la frecuencia 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.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cual es la frecuencia de las principales dermatosis inducidas por medicamentos en pacientes pediátricos ingresados en el HEODRA durante los meses de Diciembre del 2006 a Febrero del 2007?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Determinar la frecuencia de las principales dermatosis inducidas por medicamentos en pacientes pediátricos ingresados en el HEODRA durante los meses de Diciembre del 2006 a Febrero del 2007.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Determinar las características de los pacientes según edad y sexo.
2. Identificar la frecuencia de reacciones adversas de tipo dermatológicas reportadas en pacientes en estudio.
3. Clasificar las dermatosis inducidas por medicamentos según el algoritmo de Karch-Lasagna, características clínicas y gravedad de las lesiones.
4. Identificar en lo posible el medicamento implicado como causal de las dermatosis.
5. Determinar el origen de la prescripción del medicamento respecto a su indicación, prescriptor y tiempo de exposición.

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 utilizadas en el hombre para la profilaxis, diagnóstico o el tratamiento de enfermedades”. (5, 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)

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. EPIDEMIOLOGIA

Dentro de las reacciones adversas causadas por medicamentos, las manifestaciones cutáneo-mucosas representan el efecto adverso mas 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)

Estas reacciones afectan a todas las razas, predominan en mujeres (con proporción 2:1) y de los 21 a 30 años de edad. Se ha observado un incremento en

pacientes con infección por VIH. La mortalidad aproximada es de 1.8%. Los cuadros clínicos que se observan más a menudo son eritema pigmentado fijo y las erupciones morbiliformes. Los fármacos que suelen originarlas son: penicilina, ampicilina, sulfamidas, ácido acetil salicílico y antiinflamatorios no esteroideos como el piroxicam. (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 éstos 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 esta asociado con una incidencia más elevada de reacciones medicamentosas. (5 ,11, 15, 20)

3. 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:

- 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 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 farmacodinámicas (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

REACCION	FENOMENO	EJEMPLO
Reacciones de tipo “A” Predecibles	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Toxicidad o dosis excesiva ▪ Efecto colateral ▪ Efecto secundario ▪ Interacción medicamentosa 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ulceras por metotrexate ▪ Erupción acneiforme
Reacciones de tipo “B” No predecibles	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Intolerancia ▪ Idiosincrasia ▪ Alergia o hipersensibilidad ▪ Pseudoalergia 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Exantema ▪ Eritema pigmentado fijo ▪ Urticaria por medio de contraste

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

TIPO A (Augmented)	TIPO B (Bizarre)
Farmacológicas	Hipersensibilidad e idiosincrásicas
Dosis dependiente	Dosis independiente
Predecibles	Impredecibles

Comunes	Raras
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 Benzodicepinas 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 Ocurrir en cualquier individuo.	Por sobredosis, como efecto adverso o por interacción medicamentosa.
2. Reacciones que ocurren solo En individuos susceptibles.	Por idiosincrasia (genéticamente determinada), alergia (inmunologicamente), reacción pseudo alérgica (como una reacción alérgica pero sin la especificidad inmunológica).
3. Grado de exposición al fármaco y vía de administración.	Dosis, duración y número de tratamiento, sensibilidad a pequeñas cantidades del mismo.

<p>4. Implicación del agente causal.</p>	<p>Para establecer la fuerza de la relación de causalidad entre el medicamento y el efecto indeseado existen actualmente alrededor de 20 algoritmos donde el más utilizado es el de Karch y Lasagna (1977). Este analiza diversos factores de la reacción adversa como:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Secuencia temporal razonable entre el inicio del tratamiento y la aparición de la reacción adversa. ▪ Reacción conocida al medicamento. ▪ No existir otra explicación alternativa. ▪ Desaparición al suspender. ▪ Reaparición ante una nueva exposición.
--	--

4. 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:

- **Probada**

Una reacción que:

- (1) muestra una relación temporal razonable después de la administración de un medicamento o en la que los niveles del medicamento han sido determinados en los líquidos o tejidos corporales;
- (2) muestra un patrón de respuesta que se conoce se asocia con el medicamento sospechoso;
- (3) se confirma mediante mejoría al suspender el medicamento, reaparición después de readministración del medicamento; 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 readministración 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 seguir un patrón de respuesta conocido; pero que
- (3) se puede explicar por las características del estado clínico del paciente.

- **Dudosa**

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

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

	Si	No	no se sabe / no disponible	Puntaje
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.

Con frecuencia, hay desacuerdos importantes en las evoluciones hechas por los profesionales de la salud, con respecto a la causalidad 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 algoritmos 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 causal 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 reinstaurar el medicamento, causas alternativas, respuestas 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 -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.

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 causalidad 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 MacBARDI.

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. Aun más, 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 los más importantes son: (1) la frecuencia relativa de los eventos adversos relacionados con el medicamento; y los eventos adversos no 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; y (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 describió anteriormente, las reacciones adversas pueden ser dosis-dependientes o independientes de la dosis. Puesto que las reacciones adversa 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 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

8. TAMAÑO DE LA MUESTRA REQUERIDA PARA DETECTAR LA ENFERMEDAD INDUCIDA POR MEDICAMENTOS.

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 del medicamento, se detectan solamente las reacciones adversas más comunes, agudas y dosis-dependientes. 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 de uso

del medicamento, después que se había tratado un grupo de aproximadamente 3200 pacientes, se recibieron informes de 17 casos de reacciones hematológicas graves (10 casos de agranulocitosis y 7 casos de neutropenia) enviados al centro Finlandés de farmacovigilancia. Estos datos sugirieron que el riesgo de 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 ejemplo, 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, podría 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. La frecuencia con que se observan los síntomas recolectados mediante el uso de procedimientos se compara con los síntomas observados durante la administración de placebo. 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 9 meses después de dejar la medicación, o bien un efecto colateral que aparezca después de un tratamiento crónico sin que se haya 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 ésta es incompatible con el mecanismo de acción y/o el proceso fisiopatológico. Por ejemplo: una neoplasia o cirrosis hepática que tienen lugar a los pocos días de iniciar el tratamiento.
- La reacción aparece como consecuencia de la retirada del fármaco (síndromes de abstinencia, discinesias tardía...). En estos casos, los items del algoritmo “efecto de la retirada del fármaco sospechoso” y “reaparición de la reacción tras la reexposición” se valorarán invirtiendo el sentido de las frases: la retirada se entenderá como readministración del fármaco y la reexposición como retirada tras la readministración.

b. 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 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 ha 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 reaparece 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. Incluiría 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 ésta 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 información adicional disponible sobre 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 fármaco, biopsias, exploraciones radiológicas, pruebas de alergias.

11. CLASIFICACION SEGÚN LA GRAVEDAD DE LA REACCION

La gravedad de la reacción se clasifica en 4 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 al 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 estimar 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 6 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 1 a 2 semanas de iniciado el tratamiento en 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 este relacionada con un medicamento si sobreviene la mejoría sin eliminar la exposición.
6. La reexposición	Aporta información definitiva sobre si el medicamento esta 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

I. REACCIONES MEDICAMENTOSAS INMUNOLOGICAS.

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 sea 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 transportador macromolecular por un anion 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 presentado 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 10 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 quizá a la inmadurez o a la involución del sistema inmune.

Reacciones de hipersensibilidad descritas por Gell y Coombs:

(5, 13, 15, 16, 17, 20)

Tipo de reacción	Características	Ejemplo
I. <i>Anafiláctica dependiente de IgE</i>	<ul style="list-style-type: none">▪ Puede ser inmediata.▪ Frecuentemente por Penicilina.▪ Liberación de sustancias de las células cebada y leucocitos (histamina).	Urticaria, prurito, broncoespasmo y edema laríngeo.

<p>II. <i>Citotóxica</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Participan anticuerpos IgG e IgM que destruyen las células. ▪ Los antígenos se fijan en la superficie celular. 	<p>Anemia, hemolítica por penicilina trombocitopenia.</p>
<p>III. <i>Dependiente de complejos inmunitarios circulantes</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Anticuerpos de tipo IgG o IgM. ▪ Anticuerpos circulantes solubles. ▪ Reacción inflamatoria. 	<p>Urticaria, cuadros de anafilaxia y vasculitis.</p>
<p>IV. <i>Hipersensibilidad tardía</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ No participan anticuerpos. ▪ La reacción inflamatoria no se produce hasta 12 a 40 horas de la reexposición. 	<p>Erupciones fijas o eczemas y por autoinmunidad.</p>

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:** fenómeno individual relacionado con la capacidad del enfermo para tolerar dosis aun pequeñas.
- **Idiosincrasia:** respuesta cualitativamente normal, sin razón manifiesta; por ejemplo bromuros, yoduros, metahemoglobinemia hereditaria.

- **Acumulación o toxicidad acumulativa:** hay depósito en la piel de sustancia, fármacos o sus metabolitos; se presentan por tratamientos o exposiciones prolongadas, por ejemplo argiria.
- **Efectos adversos:** manifestaciones farmacológicas conocidas e indeseadas, por ejemplo, alopecia anágena por citostáticos.
- **Exacerbación de enfermedades latentes o preexistentes:** como la porfiria precipitada por barbitúricos.
- **Alteraciones por desequilibrio ecológico:** como las Candidiasis por tratamiento con antibióticos de amplio espectro.
- **Interacción medicamentosa:** puede ocurrir por competencia, por el estímulo o inhibición de sistemas enzimáticos o por interferencia con la excreción.
- **Efecto tóxico directo:** se presenta por fármacos altamente tóxicos como los metales pesados, por ejemplo, mercurio, oro, arsénico, talio.
- **Reacción de Jarish-Herxheimer:** Se manifiesta por exacerbación de lesiones de origen infeccioso; ocurre por la administración de un medicamento muy específico, y se atribuye a la liberación de sustancias de los microorganismos destruidos o de los tejidos lesionados.
- **Mecanismo biotrópico:** puede originarse por 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 efectoras:** sucede cuando se liberan mediadores de células plasmáticas, por activación del complemento por la vía directa o alterna, o por alteraciones del metabolismo del ácido araquidónico.
- **Reacciones de tipo autoinmunitarias “like”:** aunque se ignora si los anticuerpos son patógenos o son más bien el resultado que el origen de las alteraciones alérgicas.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS DERMATOSIS INDUCIDAS POR MEDICAMENTOS (6)

Dermatitis exfoliativa	Necrosis epidérmica	Eritema multiforme	Eritema nodoso	Erupciones	Fotodermatitis	Urticaria
Barbitúricos Fenilbutazona Fenitoína Penicilinas Quinidina Sales de oro Sulfamidas	Ácido nalidíxico Alopurinol Barbitúricos Bromuros Fenilbutazona Fenitoína Yoduros Penicilinas Sulfamidas	Barbitúricos Codeína Etosuximida Fenilbutazona Fenitoína Penicilinas Salicilatos Sulfamidas Tetraciclinas Tiazidas	Anticonceptivos orales Penicilinas Sulfamidas	Barbitúricos Captopril Fenilbutazona Salicilatos Sulfamidas	Ácido nalidíxico Anticonceptivos orales Fenotiacinas Furosemida Griseofulvina Sulfamidas Tetraciclinas Tiazidas	Ácido acetilsalicílico Barbitúricos Penicilinas Sulfamidas
Rash	Hiperpigmentación	Alopecia	Púrpura	Erupciones liquenoides	Eccema	Acné
Alfa-metildopa Alopurinol Ampicilina Barbitúricos Fenitoína	ACTH Anticonceptivos orales Antineoplásicos Fenotiacinas Hipervitaminosis A Sales de oro	Anticonceptivos orales (supresión) Antineoplásicos Heparina	Ácido acetilsalicílico Corticosteroides	Fenotiacinas Metildopa Sales de oro	Anestésicos locales Antihistamínicos Antimicrobianos Lanolina (uso tópico)	Andrógenos Anticonceptivos orales Bromuros Corticosteroides Yoduros Isoniacida

CLASIFICACIÓN MORFOLÓGICA DE LAS DERMATOSIS INDUCIDAS POR MEDICAMENTOS:

(5, 10, 11, 12, 13, 15, 15, 16, 17, 20)

1. Erupción exantemática

<i>Epidemiología y Dermatología</i>	Localización	<i>Semiología Dermatológica</i>	Medicamentos
Frecuencia: 60% Sexo: Ambos sexos Niños y personas de 20 a 50 años.	Suelen iniciarse en el centro del tronco pero rápidamente se extienden distribuyéndose de manera simétrica, abarcando toda la superficie corporal, aunque suelen afectar más intensamente al tronco y las raíces de los miembros. También en mucosas.	Aparecen múltiples máculas y pápulas eritematosas simétricas y pueden tornarse confluentes. Pueden ser morbiliformes o escarla-tiniformes asociadas a prurito moderado o severo y fiebre puede evolucionar a cuadros severos como síndrome de Steven Jonson. Inician dentro de la primera semana (2 a 3 días) de iniciada la terapia e incluso 2 semanas después y cuando mucho 2 semanas después de retirar el tratamiento. La erupción típica tarda de 1 a 2 semanas.	Frecuentes: Ampicilina Amoxicilina y Sulfonamidas Otros: Fenitoína, Carbamazepina, AINES, Ciprofloxacina, Alopurinol, Antihistamínicos, Aspirina, Barbitúricos, Cefalosporinas, captopril, cloranfenicol, digoxina, esteroides, fenotiacinas, nitrofurantoínas, Pirazolonas, pentazocina Quinidina, sales de oro, sulfato ferroso, tetraciclinas, tiazidas y las vitaminas.

2. Urticaria y angioedema

Epidemiología y Dermatología	Localización	<i>Semiología Dermatológica</i>	Medicamentos
Frecuencia: 15% – 30 %	Elementos diseminados por todo el cuerpo. En el angioedema afecta a la dermis reticular profunda y a la hipodermis. El denominado angioedema de Quincke es un angioedema que afecta las mucosas de los labios, párpados, lengua y laringe. También existe tumefacción de órganos genitales y del dorso de la mano.	Aparición de placas eritematopapulosa muy pruriginosas. Con menor frecuencia se desarrolla angioedema, acompañada de una sensación en vez de prurito. Puede ocurrir durante las semanas iniciales a la terapia, y también puede ocurrir en minutos. Los medicamentos también pueden causar urticaria crónica que persiste más de seis semanas.	Frecuentes: Sulfonamidas, aspirina, penicilina. También: Tetraciclinas, vancomicina, cefalosporina, anestésicos, diuréticos, Relajantes musculares, barbitúricos, carbamazepina, fenitoína, morfina, codeína, aciclovir y medios de contraste radiológicos.

3. Eritema pigmentado fijo

Epidemiología y Dermatología	Localización	<i>Semiología Dermatológica</i>	Medicamentos
<p>Frecuencia: 25% Sexo: Predomina en mujeres con una relación 2:1 Edad: 75% de los casos se observa de los 11 a los 40 años.</p>	<p>Puede ser localizada, con mayor frecuencia en los labios y en otras áreas acrales como palmas, plantas, glande y párpados; o bien diseminada en cualquier parte del cuerpo en el 60% de los casos.</p>	<p>Erupción constituida por maculas eritema violáceas, redondeadas u ovals, bien delimitadas, de tamaño variable por lo general 1 a 4 cm. Que puede evolucionar hasta vesículas o ampollas, se acompañan de sensación de ardo o quemazón y ocasionalmente prurito, duran de 7 a 10 días dejando tras la involución descamación transitoria y pigmentación azul grisáceo que puede durar meses o años o incluso ser permanente.</p>	<p>Lo producen: Antipirina, AINES, fenolftaleina, sulfamidas, tetraciclinas, Salicilatos, metronidazol, fenacetina, arsenicales, penicilina, antimonio, dextrometorfano, benzodiazepinas, mercuriales, quinina, oro, aminopirina, y butazolidina, nifedipina, anticonvulsivantes, pirazolonas, anticonceptivos orales, ciprofloxacina, estreptomycin, acetaminofen.</p>

4. Erupciones fotosensibles

Epidemiología y Dermatología	Localización	<i>Semiología Dermatológica</i>	Medicamentos
Frecuencia: 8%	Distribución de las lesiones en áreas expuestas. Aunque las fotoalergias pueden extenderse mas allá de las áreas fotoexpuestas.	Aquí el mecanismo puede ser por fototoxicidad o por fotoalergia. Las reacciones fototóxicas producidas por sustancias que dañan fotoquímicamente la piel aparecen unas horas después de la exposición de la luz UV con eritema, edema y en ocasiones ampollas seguidas de descamación y pigmentación residual en zonas expuestas. Las reacciones fotoalérgicas en pacientes previamente sensibilizados y se presentan con una erupción eritematosa, edematosa, o eccematosa en zonas fotoexpuestas.	Reacciones fototóxicas, son frecuentes: Tetraciclinas, antiinflamatorios, fenotiacinas, clorpromacina, carbazina y psoralenos. Reacciones fotoalérgicas: Pueden ser provocadas por productos tópicos como prometacina, ácido paraaminobenzoico, salicilatos y halógenos o por la administración sistemática de AINES, tiacidas y sulfamidas.

5. Eritema multiforme / síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica

Epidemiología y Dermatología	Localización	<i>Semiología Dermatológica</i>	Medicamentos
<p>Afecta a ambos sexos y a cualquier edad, aunque es más frecuente en adultos jóvenes. Mortalidad: 30 al 50% en la NET.</p>	<p>Eritema Multiforme: Además de piel puede afectar boca, genitales externos y otras mucosas. En el SSJ las ampollas están distribuidas principalmente en el tronco o ampliamente diseminadas. Con el predominio mucoso sobre el cutáneo. Afectación de las conjuntivas y de la córnea. También se afectan mucosas y semimucosas genitales. En la NET la extensión afectada comprende un 30% o más de la superficie afectada.</p>	<p>Eritema Multiforme: Síndrome que se manifiesta por una erupción cutánea aguda que se caracteriza por la presencia de eritema, pápulas, vesículas y/o ampollas. El Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) es una forma más severa y extensa que la anterior lesiones en diana atípicas, aplanadas, máculas purpúricas con ampollas que se rompen dejando una erosión dolorosa y hemorrágica con compromiso del estado general del paciente (fiebre, vómitos, diarrea, artralgias), lesiones orales, tendencia a deshidratación y secuelas en la visión. La necrolisis epidérmica (NET) es la forma mas severa y letal.</p>	<p>Eritema multiforme; fármacos implicados frecuentemente: anticonvulsivantes (fenobarbital, fenitoína, carbamazepina), AINES, (butazona, piroxicam) y los antibióticos como penicilinas y sulfas. En el SSJ y la NET los medicamentos asociados con estas son: Sulfamidas, tioacetazona, alopurinol, isoniacida, barbitúricos, difenilhidantoína, clorpromacina, carbamazepina, cotrimoxazol, fenilbutazona, eritromicina, rifampicina, AINES, ampicilina, piroxicam, diltiazem, aminopenicilinas, cefalosporinas, fluoroquinolonas, vancomicina.</p>

6. Síndrome de hipersensibilidad medicamentosa

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

7. Eritrodermia

Epidemiología y Dermatología	Localización	<i>Semiología Dermatológica</i>	Medicamentos
Frecuencia: 13-16%	Afectan más del 90% de la superficie corporal.	Erupción exantematosa morbiliforme o escarlatiniforme. Se caracteriza por eritema y escamas, a menudo asociados a prurito, queratodermia, palmoplantar, ectoprión, edema, alopecia, distrofia ungueal, queilitis, conjuntivitis, blefaritis, estomatitis, glositis. Puede estar acompañado de disturbios de la temperatura o en balance de fluidos, bajos niveles de albúmina y falla cardíaca.	Comúnmente: Sulfamidas, oro, ácido salicílico, insoniacida, estreptomina, fenitoína, carbamacepina, arsénico, cefalosporinas, codeína, mercuriales, nitrofurantoina, AINE, quinidinas.

8. Vasculitis

Epidemiología y Dermatología	Localización	<i>Semiología Dermatológica</i>	Medicamentos
Frecuencia: 10%	Predomina en las extremidades inferiores. Ocasionalmente puede afectar órganos internos como riñones, hígado, SNC y pericardio.	Representada por inflamación y necrosis de las paredes de los vasos sanguíneos de pequeño calibre, clínicamente se manifiesta como una vasculitis leucocitoclástica, es decir como "púrpura palpable". Otras manifestaciones menos comunes incluyen máculas eritematosas, vesículas hemorrágicas, pápulas, habones, ampollas, equimosis y grandes nódulos palpables. Esta usualmente se desarrolla de 7 a 21 días después de la administración del medicamento.	Relacionada con: Aspirina, sulfamidas, penicilina, tiazidas, fenilbutazona, indometacina, clorpromacina, diclofenac y levamisol, hidralacina, cimetidina, dindamicina, alopurinol, fenitoína, tamoxifeno y anticonceptivos orales. Recientemente los retinoides orales han sido implicados.

9. Cambios pigmentarios

Epidemiología y Dermatología	Localización	<i>Semiología Dermatológica</i>	Medicamentos
Afecta a ambos sexos por igual.	Sitios expuestos de la piel, aunque pueden ser localizadas o generalizadas.	Es detectable el melasma asociado a fotoexposición por lo general. Aparecen pigmentaciones azulinas, estas ocurren sin fenómenos inflamatorios en sitios expuestos. Algunas pigmentaciones no se deben a una alteración en la melanina sino a otros pigmentos depositados en la piel. Dependiendo del medicamento implicado las pigmentaciones varían de amarillentas a cobrizas.	Depósito de: Arsénico, oro, bismuto, mercurio y plata. El uso de derivados de hidantoínas y contraceptivos orales. Clotazimina, busulfán, ciclofosfamida, bleomicina, 5-fluorouracilo o doxorubicina. Amiodarona y clorpromacina. Otros: Minocilina y los antimaláricos cloroquina y mepacrina. Esteroides.

10. Cambios en las uñas

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

11. Tumores

Epidemiología y Dermatología	Localización	<i>Semiología Dermatológica</i>	Medicamentos
Ambos sexos por igual.	Áreas expuestas de la piel.	El síndrome de pseudolinfona, consiste en fiebre, rasé generalizado, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia, pruebas de función hepática anormales, artralgia, eosinofilia y discrasias. Ocurren tras un largo período de latencia.	Son productores: Arsénico, azatriopina, nitrógeno, fenitoína, mefeloína, trimetadiona, fenobarbital, casos con significativo compromiso de piel se han reportado con el uso de medicamentos antiarrítmicas, mexiletina, tioridazina, penicilina.

12. Erupciones liquenoides

Epidemiología y Dermatología	Localización	<i>Semiología Dermatológica</i>	Medicamentos
Prevalencia: 0.5-1% de la población con ligero predominio en mujeres y un pico máximo de incidencia de los 30 a los 60 años de edad.	Con distribución en áreas expuestas de la piel. Las mucosas se afectan con menos frecuencia y raramente afectan uñas.	Son erupciones cutáneas que pueden ser idénticas o similares al liquen plano manifestándose como pápulas planas poligonales, también pueden aparecer como pápulas eccematosas y reacciones cutáneas eccematosas generalizadas con marcada descamación. Las lesiones son simétricas, grandes y psoriasiformes.	Están relacionadas con: antimaláricos (quinacrina, cloroquina, hidroxicloroquina), tiazidas, sales de oro, estreptomina, bloqueadores de los canales del calcio, metildopa, metales pesados, insoniacida, levamisol, tetraciclinas, furosemidas, clorpropamida, propranolol, captopril, carbamazepina, penicilamina.

13. Reacciones acneiformes

Epidemiología y Dermatología	Localización	<i>Semiología Dermatológica</i>	Medicamentos
Afecta a ambos sexos por igual.	Estas erupciones aparecen principalmente en la cara y en otras áreas expuestas.	Se manifiestan clínicamente como lesiones papulares monomórficas y los comedones están ausentes. Pueden aparecer dentro de las primeras 2 semanas del uso de medicamentos como hormonas.	Corticosteroides, ACTH, anticonceptivos, esteroides anabólicos, isoniacida, yoduros, bromuros, litio, haloperidol, fenitoína, azatioprina y rifampicina.

14. Dermatitis bullosas

Epidemiología y Dermatología	Localización	<i>Semiología Dermatológica</i>	Medicamentos
Ambos sexos por igual y a adultos de edad (ancianos). Prevalencia 1/40.000 incidencia anual de 1/150.000.	Áreas expuestas de la piel.	Ampollas en las cuales el nivel de separación es intraepidérmica como en el pénfigo o a nivel de la unión dermoepidérmica como penfigoide porfiria y pseudoporfiria. Estas ampollas tienen contenido claro, a menudo grandes que se desarrollan principalmente en el borde de placas eritematosas, es común escozor intenso.	Inducido por penicilina, captopril, piroxicam, rifampicina con relación al pénfigo. El pénfigo ha sido asociado con el uso de ibuprofeno, furosemida, ácido mefenámico, y fotoquimioterapia. En la porfiria cutánea: alcohol, barbitúricos, sulfonilureas, contraceptivos orales y cloroquina. La pseudoporfiria se ha relacionado con ácido nalidíxico, tetraciclinas, furosemida y naproxeno.

15. Hipertriosis

Epidemiología y Dermatología	Localización	<i>Semiología Dermatológica</i>	Medicamentos
Se puede dar tanto en hombres como en mujeres.	Predominio en la cara, los hombros y las extremidades.	Exceso de crecimiento de pelo que no está localizado en áreas de la piel dependientes de andrógenos.	El minoxidil oral, un derivado de la piperidinopirimidina que actúa como bloqueador de los canales del potasio y agente antihipertensivo cuando se usa por vía sistemática causa hipertriosis en un 80% de los casos. El diazóxido conduce a hipertriosis lanuginosa en el 1 al 20% de los adultos, pero en el 100% de los niños. La difenilhidantoína en solo el 5 al 12% de los pacientes. Ciclosporina 10 al 95%.

16. Alopecia

Epidemiología y Dermatología	Localización	<i>Semiología Dermatológica</i>	Medicamentos
<p>Frecuencia: 30% Edad: 40-55 años, se da tanto en hombres como en mujeres, un 50% afecta a varones mayores de 50 años y un 40% de las mujeres de 50 años.</p>	<p>En el hombre comienza en un retroceso paulatino de la línea de implantación frontotemporal. Posteriormente se suma la caída del pelo de la coronilla, hasta que ambas regiones se unen y la región alopécica conforma la denominada calvicie hipocrática. En la mujer en cambio, ocurre un aclaramiento uniforme del cuero cabelludo en corona, manteniéndose la línea de implantación frontal.</p>	<p>El efluvio felógeno consiste en la caída de los pelos en telogen como consecuencia de una sustancia medicamentosa que acelera el ciclo folicular.</p>	<p>Agentes quimioterapéuticos, anticoagulantes (warfarina y heparina), anticonceptivos orales, andrógenos, fenitoína, retinoides, AINES, tofranil, bromocriptina, piroxicam, hormonas tiroideas, hipolipemiantes, inhibidores de la ECA, betabloqueadores, litio, ácido valproico.</p>

17. Eritema nodoso

Epidemiología y Dermatología	Localización	<i>Semiología Dermatológica</i>	Medicamentos
<p>Edad: 20 y 40 años con mayor predominio en el sexo femenino 1:2.</p>	<p>Se distribuyen en miembros inferiores, desde la rodilla hacia abajo.</p>	<p>Son nódulos eritematosos, dolorosos de evolución "contusiforme".</p>	<p>Anticonceptivos orales, sulfonamidas, bromuros, yoduros, aspirina, tetraciclinas, penicilinas, isotretinoína.</p>

MATERIAL Y METODO

I. Tipo de estudio:

El presente estudio según la farmacoepidemiología se clasificó como una investigación de análisis estadísticas vitales (7) (fármaco vigilancia fase IV). 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 caracterizó por ser descriptivo y de corte transversal.

II. Área de estudio:

El presente estudio fue realizado en la sala de infectología, lactantes A (enfermedades gastrointestinales). Lactantes B (enfermedades respiratorias) y cirugía pediátrica, pertenecientes al departamento de pediatría del Hospital escuela de León; durante los meses comprendidos de diciembre del 2006 a Febrero del 2007.

III. Universo y muestra:

El universo estuvo constituido por todos los pacientes pediátricos con criterio de ingreso hospitalario y que a su vez hayan ingresado a las diferentes salas en estudio durante el período estipulado de la investigación.

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

IV. Criterios de inclusión:

Los pacientes para poder ser incluidos dentro de este estudio debieron cumplir con los siguientes criterios:

- a) Pacientes pediátricos con edades correspondientes a las escalas utilizadas por el ministerio de salud de Nicaragua.
- b) Pacientes pediátricos hospitalizados durante el periodo de estudio estipulado.
- c) Pacientes que según registros de expedientes clínicos (notas de evaluación diaria, notas de enfermería, etc.); se le aplicó terapia farmacológica.

V. Criterios de exclusión:

- d) Paciente pediátrico sin hoja de ingreso hospitalario.
- e) Paciente cuya edad reportada en el expediente sea ambigua o se encuentre ausente.
- f) Paciente adulto.

VI. Unidad de análisis:

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 fue la revisión de expedientes para lo que se elaboró una ficha especialmente diseñada para cumplir con los objetivos del estudio y que fue llenada por la autora durante la consulta de pacientes pediátricos ambulatorios y hospitalizados. El contenido de la ficha de recolección de datos se detalla en la sección de anexos, dividiéndose la misma en 4 secciones:

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

VIII. Procesamiento de la información:

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



IX. Operacionalización de las variables:

Dimensión	Variable	Concepto	Escala	Indicador
Características sociales	Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento de la consulta.	<p>Se agruparon a los pacientes de acuerdo a los criterios de categorías de la dosis usual pediátrica recomendada por la OPS-1999: (21)</p> <p>a) 2 meses o menos (lactante menor).</p> <p>b) 2 meses -1 día hasta 24 meses (lactante mayor).</p> <p>c) 2 – 5 años (pre-escolar).</p> <p>d) 5 – 12 años (edad escolar).</p>	Frecuencia y porcentaje
	Sexo	Características fenotípicas que diferencian al hombre de la mujer.	Masculino	
			Femenino	



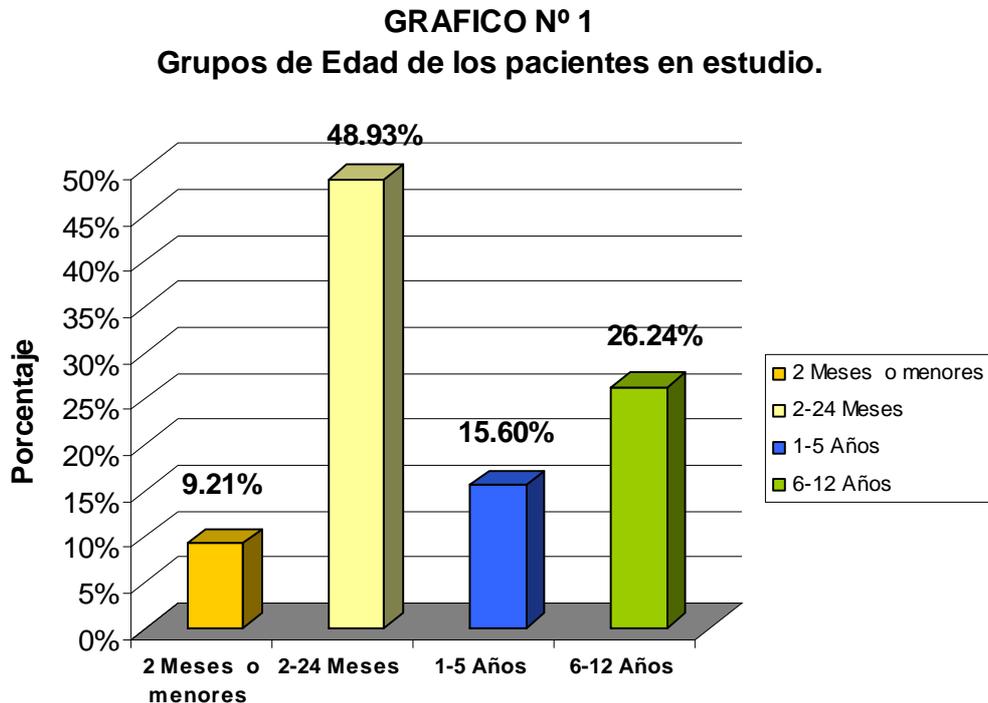
Dimensión	Variable	Concepto	Escala	Indicador
Características clínicas y gravedad de las lesiones	Dermatosis por medicamentos	Alteraciones en la piel o mucosas producidas por un fármaco administrado a la dosis establecidas con fines terapéuticos de diagnóstico o tratamiento.	Probada	Frecuencia y porcentaje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

Dimensión	Variable	Concepto	Escala	Indicador
Medicamento causal	Medicamento prescrito	Medicamento utilizado durante la terapia hospitalaria y extra hospitalaria de los pacientes en estudio.	Nombre	Frecuencia y porcentaje
Profesional de la salud que prescribe	Prescriptor	Persona que prescribió una terapia medicamentosa.	Médico interno	
			Médico residente	
			Médico especialista	
			Otros	

RESULTADOS

Los siguientes resultados se obtuvieron a partir del monitoreo diario y de los correspondientes expedientes clínicos de ciento cuarenta y un casos de niños ingresados a diferentes salas del servicio de pediatría del Hospital Escuela Oscar Danilo Rosales de León durante el periodo de estudio señalado.

En relación a la edad, se observó que el grupo de niños de dos a veinte y cuatro meses resultó ser el de mayor número de ingresos hospitalarios durante el periodo de estudio (enero y febrero de 2007) correspondiéndole sesenta y nueve casos (48,93% del total de casos en estudio), en segundo orden de frecuencia el grupo de seis a doce años (26,24% correspondiente a treinta y siete niños) en tercer lugar de frecuencia de admisiones hospitalarias correspondió al grupo de edad de dos a cinco años (veinte y dos pacientes equivalente al 15,60% del total). (Grafico No1.)



Solo trece niños en edades comprendidas de dos meses o menos fueron ingresados al Hospital por diferentes causas durante el periodo de estudio (9,21%). (Grafico No.1)

Respecto al sexo de los niños participantes, se constato que el sexo predominante fue el masculino (63,12% correspondiente a ochenta y nueve pacientes) el numero de ingresos para el sexo femenino fue de cincuenta y dos (37,87%) (Grafico No.2)

GRAFICO N° 2
Distribución porcentual de los pacientes según sexo.

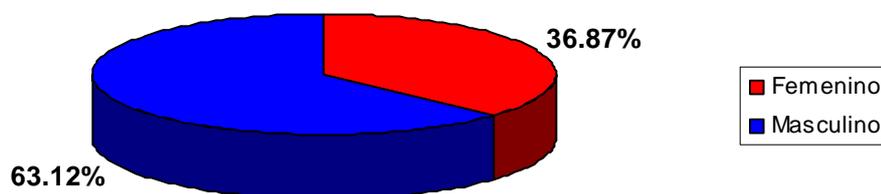


Tabla No.1 Distribución de pacientes según grupos de edad y sexo.

Sexo	Grupos de edad				Total
	2 meses o menos	2 a 24 meses	2 a 5 años	6 a 12 años	
Masculino	8	46	15	20	89
Femenino	5	23	7	17	52
Total	13	69	22	37	141

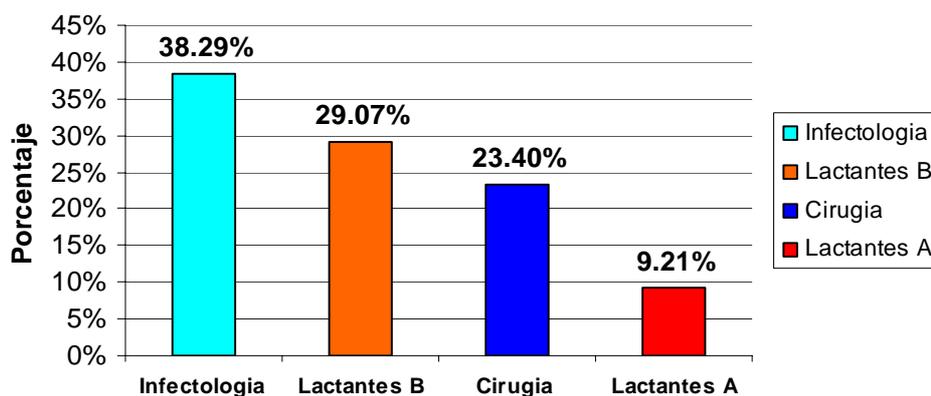
Fuente: expediente clínico

Los pacientes se distribuyeron de acuerdo a grupos de edad y sexo de la siguiente manera: de sesenta y nueve niños en edades comprendidas de dos a veinte y cuatro meses cuarenta y seis correspondieron al sexo masculino, los pacientes de dos meses o menos (trece en total) presentaron distribución de ocho masculinos y cinco femeninos, de igual manera los de seis a doce años presentaron veinte masculinos y diez y siete femeninos. (Tabla No.1)

Solamente en el grupo de pacientes de dos a veinte y cuatro meses se observó predominio masculino, para el resto de grupos las diferencias numéricas entre ambos sexos no fue considerable. (Tabla No.1)

Los pacientes en estudio fueron ingresados a diferentes salas del servicio de pediatría de acuerdo al tipo de diagnóstico presentado. La sala que presentó mayor número de ingresos en el periodo de estudio fue infectología (cincuenta y cuatro casos) en segundo lugar la sala Lactantes B (cuarenta y un pacientes) seguido de Cirugía con treinta y tres casos. En sala de Lactantes A, se ingresaron trece niños. (Gráfico No.3)

GRAFICO N° 3
Distribución de los pacientes según su ingreso al servicio Hospitalario



Los pacientes, presentaron como motivo de ingreso hospitalario los siguientes diagnósticos: Sin diagnóstico sesenta y siete (47,51%), neumonía (treinta y siete casos correspondientes al 26,24%), diarrea líquida aguda sin deshidratación (seis casos: 4,25%), absceso (cinco casos: 3,54%), neumonía adquirida en la comunidad grave con síndrome bronquial obstructivo: cuatro casos equivalente al 2.83% del total, hepatitis aguda: cuatro casos: 2,83%, así como otros diagnósticos como hernia inguinal, disentería, etc. (Tabla No.2)

Tabla No.2 Motivos de ingreso hospitalario en pacientes en estudio.

Motivo o diagnostico	Numero de casos	Porcentaje
SBO	44	47,51
Neumonía Adquirida en la Comunidad	37	26,24
Dengue DLA	18	12,76
Diarrea liquida aguda sin deshidratación	6	4,25
Absceso	5	3,54
NAC grave con SBO	4	2,83
Hepatitis	4	2,83
Disentería	2	1,41
NAC grave, SBO, ITU	2	1,41
Hernia inguinal	2	1,41
Dengue	2	1,41
Asma Bronquial ITU	2	1,41
Diarrea liquida aguda con deshidratación	1	0,70
DLA Desnutrición NAC, SBO, Convulsión febril	1	0,70
DLA Desnutrición, ITU	1	0,70
Asma Bronquial	1	0,70
NAC Grave	1	0,70
Lesión ulcerosa	1	0,70
Hepatitis aguda y absceso hepático	1	0,70
Leishmaniasis	1	0,70
Estrabismo	1	0,70
Politraumatismo, NAC	1	0,70
Celulitis	1	0,70
Apendicitis aguda	1	0,70
Quiste	1	0,70

SBO: Síndrome bronquiolar obstructivo

ITU: Infección tracto urinario

DLA: Diarrea liquida aguda

NAC: Neumonía adquirida en la comunidad

Se realizo un muestreo aleatorio del total de pacientes participantes para caracterizar el tratamiento intrahospitalario recibido, determinándose que de una muestra de treinta pacientes (21,27% del total), en diez y seis (53,3% de la muestra) se utilizo de cuatro a cinco medicamentos diferentes. (Tabla No.3)

Tabla No.3 Tratamiento hospitalario de una muestra del total de pacientes según diagnostico clínico.

Diagnostico	Prescripciones				
	p1	p2	p3	p4	p5
DLA sin DH	Difenhidramina	Dexametazona	Acetaminofen	Ranitidina	Hidrocloridato de Hidrocortisona
Leishmaniasis	Dicloxacilina	Amikacina			
DLA sin DH	Ranitidina	Salbutamol	Acetaminofen		
DLA NAC SBO	Ceftriaxona	Amikacina	Diazepam	Difenhidramina	Fenitoína
Disentería	Acetaminofen				
DLA ITU	Amikacina	Vitamina A			
Asma Bronquial	Cloranfenicol	Hidrocloridato de Hidrocortisona	Acetaminofen		
NAC Grave SBO	Gentamicina	P. Cristalina	Acetaminofen	Albuterol	Hidrocloridato de Hidrocortisona
NAC Grave	Aminofilina	P. Cristalina	Acetaminofen	Albuterol	Hidrocloridato de Hidrocortisona
Lesión ulcerosa	Dicloxacilina	Permetrina	Acetaminofen		
Absceso	Dicloxacilina	Diclofenac	Acetaminofen		
Hepatitis	Dicloxacilina	Vitamina K	Vitamina A		
Estrabismo	Difenhidramina	Diclofenac			
NAC	Cloranfenicol	Diclofenac	Dexametazona		
Hernia inguinal	Dicloxacilina				
NAC	Albuterol	P. Cristalina	Hidrocloridato de Hidrocortisona		
NAC	Albuterol	P. Cristalina	Hidrocloridato de Hidrocortisona	Acetaminofen	Gentamicina
NAC	A. Valproico	P. Cristalina	Hidrocloridato de Hidrocortisona	Acetaminofen	Gentamicina
SBO	Cloranfenicol	Albuterol	Hidrocloridato de Hidrocortisona	Acetaminofen	
SBO	Propranolol	P. Cristalina	Hidrocloridato de Hidrocortisona	Acetaminofen	Gentamicina
NAC	Ceftriaxona	Amikacina	Albuterol	Ranitidina	Gentamicina
SBO	Albuterol	P. Cristalina	Hidrocloridato de Hidrocortisona	Acetaminofen	
SBO	Amoxicilina	Difenhidramina	Albuterol	Acetaminofen	
Celulitis	Dicloxacilina	Difenhidramina	Nistatina	Vitamina A	Vitamina E
Dengue DLA	Cloranfenicol	Amikacina	Acetaminofen	Ranitidina	
NAC	Cloranfenicol	P. Cristalina	Acetaminofen	Gentamicina	
DLA con DH	Albuterol	P. Cristalina	Hidrocloridato de Hidrocortisona	Gentamicina	Acetaminofen
NAC Grave SBO	Albuterol	P. Cristalina	Hidrocloridato de Hidrocortisona	Eritromicina	Acetaminofen
Hepatitis	Fenobarbital	Vitamina K	Acetaminofen		
SBO	Prednisona	Salbutamol	Acetaminofen		

Fuente: Expedientes clínicos de los pacientes.

En relación a los casos de pacientes pediátricos en los que se reportaron reacciones adversas dérmicas se observó que las características clínicas de estas fueron en mayor parte las de tipo rash macular o maculo-papular, clasificándose a su vez como probables. (Tabla No.4)

Tabla No.4 Reporte de casos de reacciones adversas dérmicas producidas por medicamentos en pacientes pediátricos hospitalizados en el HEODRA.

Diagnostico	Tratamiento recibido	Característica clínica de la reacción adversa	Clasificación según Kart-Lasagna
Dengue	Acetaminofen/ difenhidramina	Rash macular	Probable
Celulitis	Clindamicina/ Dicloxacilina/ Ibuprofen	Rash macular	Probable
Hernia inguinal	Cefalexina/ Albuterol/ Dexametazona	Rash eritematoso	Probable
SDA sin DH	Acetaminofen	Pápulas eritematosa	Probable
NAC	Cloranfenicol/ Acetaminofen/ Prednisona	Erupción maculopapular	Probable
SDA sin DH	P. Cristalina/ Acetaminofen/ Difenhidramina	Rash	Probable
NAC	P. Cristalina/ Acetaminofen/ Hidrocortisona	Lesión escarlatiniforme	Probable
SDA sin DH	Acetaminofen/ Difenhidramina/ P. Cristalina	Rash papular	Probable

Los medicamentos implicados en este tipo de reacciones adversas fueron antibióticos como la penicilina cristalina o AINEs como acetaminofen. (Tabla No.4)

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

Todo medicamento tiene dentro de sus características la capacidad de causar algún efecto en el organismo; estos efectos pueden ser en ocasiones perjudiciales para el individuo que los toma, a su vez estos efectos pueden detectarse mediante estudios preclínicos, otras formas de toxicidad mas graves pero relativamente infrecuentes, se hacen aparentes cuando el medicamento en mención se administra a un gran número de pacientes por un periodo prolongado de tiempo. Según Naranjo (8) y colaboradores, la detección precoz y la evaluación de reacciones adversas a medicamentos cobran cada dia mayor importancia.

En forma convencional las reacciones adversas se pueden clasificar desde muchos puntos de vista; Arévalo López (11) aborda dicha clasificación de acuerdo al sitio de afección en el organismo denominándolas por tanto como farmacodermias a un conjunto de dermatitis por contacto que están relacionadas al uso terapéutico de diferentes medicamentos.

Dentro de las reacciones adversas causadas por medicamentos, las manifestaciones adversas en la piel representan del total de efectos adversos reportados un porcentaje comparativamente bajo al reportado por otros órganos y sistemas afectados (13, 16,17) dentro de estas afecciones antes mencionadas las cutáneo mucosas alcanzan entre el 25 y 30% de las afecciones dérmicas.

Como ya ha sido mencionado, la medida de la frecuencia de aparición de las reacciones adversas dérmicas es difícil de determinar destacándose la imposibilidad de conocer su impacto real entre la población usuaria de medicamentos y más aun a como comenta Muñoz Calderón (5) las limitaciones metodológicas hacen poco fiable la información sobre su incidencia, severidad y efectos concretos sobre la salud. Un problema adicional reportado por estos autores es la medición de la incidencia de este problema al definir operativamente los casos por las dificultades para demostrar una relación de causalidad.

Las limitaciones metodológicas según el estudio de Muñiz en el Centro Nacional de Dermatología, se refieren a la poca experiencia en farmacovigilancia en este centro y en muchos centros asistenciales de todos los niveles de atención sanitaria en el país, así como la falta de cultura del profesional de salud para reportar este tipo de efectos.

Según Arenas (10) la aparición de reacciones adversas se caracteriza por presentar una proporción de 2:1; mujer: varón, sin embargo este fenómeno no se delimita cuando se habla de infecciones dérmicas producidas por medicamentos en pacientes pediátricos.

Los pacientes pertenecientes al estudio en su mayoría correspondieron a las edades de 2 – 24 meses aunque no existen datos que reporten el por que de este hecho se podría decir que puede estar relacionado con la vulnerabilidad y entre otros factores culturales que según Castillo Zeledón (22) y Reyes Urroz (23), demuestran que existe una prevalencia de las enfermedades respiratorias y gastrointestinales en los menores de 5 años.

Según Castillo Zeledón (22) y Reyes Urroz (23) las enfermedades respiratorias como SBO y neumonía, así como las enfermedades gastrointestinales corresponden una de las principales causas de ingreso hospitalario en los lactantes y niños presentándose de 4 a 6 episodios de afección respiratorias agudas al año; coincidiendo este reporte con el de la UNICEF que refleja una mayor incidencia de estas en los menores de 5 años.

La terapia hospitalaria de la mayoría de los pacientes en estudio estuvo compuesta a como se puede observar en la sección de resultados por más de 4 medicamentos diferentes siendo en su mayoría antibióticos (sobre todo penicilinas) y fármacos para tratar la sintomatología (como acetaminofen) que podrían contribuir a la aparición de reacción adversa dérmica, en donde fármacos como la ceftriaxona y la penicilina cristalina pueden llegar a provocar reacciones

alérgicas de leves a graves o bien podrían conllevar a interacciones que podrían llevar al riesgo de posibles complicaciones.

En este estudio la mayor frecuencia de ingreso según las diferentes salas o servicios pediátricos del hospital correspondió a la sala de infectología y lactantes B, este aspecto concuerda con los diagnósticos presentados por los pacientes (según expediente) y los tipos de medicamentos utilizados antes referidos.

El presente estudio a pretendido identificar la frecuencia de reacciones adversas de tipo dermatológicas reportadas en los expedientes clínicos de los pacientes pediátricos ingresados al área de estudio durante tres meses consecutivos ,reportándose como se puede observar en la sección de resultados una medida de frecuencia de 5.6% del total de prescripciones efectuadas y aparición de efectos adversos dérmicos, este hallazgo es similar al reportado por autores como García (6) y Guerra (2) los cuales presentan en sus estudios datos de hasta un 3% a 5% de efectos adversos en la piel causados por la medicación de antibióticos y AINEs.

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

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

En la presente investigación se reportaron 8 casos de dermatosis en niños hospitalizados en los que se hizo análisis para clasificar dichos efectos según el algoritmo de Karch-Lasagna.

En todas las situaciones mencionadas los efectos adversos pudieron clasificarse como probables debido a que principalmente estos efectos no pudieron ser explicados por las características propias de la enfermedad es decir por la evolución natural de la misma en el paciente; así mismo estos efectos mostraron un patrón de respuesta conocido y presentaron además una razonable relación temporal respecto a su administración y aparición del efecto. Al analizar detenidamente el efecto-fármaco se pudo constatar además de que estas reacciones pudieron clasificarse como tipo B no predecibles por su carácter inmunoalérgico y probablemente idiosincrásico.

La totalidad de los efectos adversos dérmicos reportados durante el periodo de estudio fueron de reacciones adversas maculares, papulares y eritematosas; las cuales pueden explicarse por mecanismos inmunológicos que solamente ocurren en individuos susceptibles. Según la clasificación de reacciones adversas de Dervloet y Dirham estas reacciones aunque ocurren en individuos considerados "especiales" pueden deberse a dos situaciones: 1) susceptibilidad de caracteres genéticos (como una reacción alérgica pero sin la especificidad inmunológica) y 2) según el grado de exposición al fármaco y la vía de administración.

Independientemente de los criterios antes mencionados la predisposición genética parece ser un factor importante en la aparición de efectos adversos reportados en esta investigación, a su vez la evaluación de la causalidad en cada caso reportado puede determinarse según el modelo modificado de Naranjo y colaboradores como una escala de probabilidad siempre que se confirmen dichas reacciones adversas mediante una evidencia objetiva como sería el caso de un análisis hematoinmunológico del paciente pediátrico afectado. Como es sabido, dichos análisis requieren de personal especialmente entrenado y de recursos económicos suficientes para poder ser factibles de realizarse en nuestro medio. En ambas situaciones el Sistema Nacional de salud carece de dichos servicios lo que puede traducirse en poca o nula accesibilidad de la población en general a estos medios diagnósticos.

Al analizar los medicamentos implicados y los prescriptores de dichas sustancias se pudo observar que de acuerdo a la clasificación morfológica de las dermatosis inducidas por medicamentos (13,15,16,17,20) los efectos adversos reportados se pudieron clasificar como erupciones exantemáticas y síndrome de hipersensibilidad medicamentosa las cuales según su epidemiología varía para las exantemáticas en un 60% del total de erupciones dérmicas y para el síndrome de hipersensibilidad (mucho más raro aún) con una frecuencia de 1 por cada 5000 pacientes pediátricos. Los medicamentos implicados con mayor frecuencia son los antibióticos betalactámicos y sulfamidas así como los AINEs y tetraciclinas, por otro lado para las hipersensibilidades medicamentosas las sulfamidas y antiepilépticos son los grupos de medicamentos que más frecuente se relacionan con este problema. Todo lo cual indica que de acuerdo al efecto adverso identificado y su relación con la medicación intrahospitalaria recibida por el paciente pediátrico es coherente con la imputabilidad del medicamento para la aparición de un efecto adverso.

La detección de las reacciones adversas depende no solo de la frecuencia de las evaluaciones y de la validez del método de monitoreo sino también a la sensibilidad y factibilidad de la metodología empleada. En nuestro medio la factibilidad de un sistema de farmacovigilancia para la detección de reacciones adversas de baja frecuencia como son las dérmicas es muy cuestionable debido a la cultura médica de reporte de eventos adversos, posiblemente a la falta de cultura organizacional respecto al tiempo empleado para estos métodos y la probabilidad del poco interés para detectar este tipo de reacciones.

En relación a la gravedad de los efectos dérmicos reportados se puede concluir que las reacciones dérmicas reportadas pueden clasificarse como un efecto adverso leve a moderado definiendo éstas bajo la valoración de benéfico-riesgo del uso del medicamento y cuadro sintomático reportado en el expediente clínico: prurito y la erupciones dérmicas los cuales pueden ser relativamente incómodos

para el paciente adulto y molestos para los casos de aparición de estas reacciones en niños.

El área de estudio de esta investigación se caracteriza por ser un hospital escuela en la cual el trabajo asistencial recae principalmente en los médicos en especialización (residentes) y médicos recién egresados (médico interno). Como se pudo constatar, en ambos grupos de prescriptores se ubicaron las mayores frecuencias de prescripciones o indicaciones farmacológicas para los niños ingresados y atendidos en las diferentes salas de pediatría, esta característica es válida para muchos centros de formación médica en los cuales también existen antecedentes de este tipo de prácticas: Centro Nacional de dermatología, Hospital Lenin Fonseca, Hospital La Mascota de Managua, etc.

CONCLUSIONES

1. Los pacientes involucrados en el estudio se caracterizaron por ser en su mayoría del sexo masculino y con edades correspondientes entre los 2 y 24 meses de edad.
 2. La mayor parte de los pacientes ingresados al hospital correspondieron a los servicios de infectología y lactantes B, a su vez los motivos por ingreso de estos niños fueron neumonía adquirida en la comunidad, diarrea líquida sin deshidratación y abscesos en diferentes áreas del cuerpo.
 3. La fuerza de relación de causalidad según el algoritmo de Karch-Lasagna ante la sospecha de una reacción adversa dérmica inducida por medicamentos fue categorizada como reacción adversa probable.
 4. Las reacciones dérmicas según el esquema de clasificación de RAWLINS y THOMPSON se encuentran dentro de las no predecibles de tipo B.
 5. Las reacciones adversas identificadas fueron clasificadas como maculares, papulares y eritematosas, donde según la clasificación morfológica de las mismas se pudieron clasificar como erupciones exantemáticas y síndrome de hipersensibilidad.
 6. Las dermatosis sospechosas de ser inducidas por medicamentos en su mayoría fueron reacciones leves a moderadas. No reportándose ningún caso de mortalidad.
 7. Los principales medicamentos sospechosos de inducir reacciones adversas dérmicas fueron los antibióticos betalactámicos y sulfamidas así como los AINES y tetraciclinas.
-

8. Las sulfamidas y los antiepilépticos son los grupos de medicamentos con mayor sospecha de inducir hipersensibilidad medicamentosa.
9. La mayoría de los pacientes pediátricos con reacciones dérmicas o no, recibieron el medicamento sospechoso de inducir las por prescripción médica de un médico residente o bien por un médico interno.



RECOMENDACIONES.

1. Continuar, a través de esta propuesta y su protocolo, con estudios monográficos que evalúen la frecuencia de las dermatosis inducidas por medicamentos y a su vez la información obtenida ponerla a la disposición del personal de salud, a los estudiantes de ciencias de la salud y público en general.
 2. Proponer a las autoridades encargadas del hospital el desarrollo de un sistema regulador de farmacovigilancia para un mayor reconocimiento de este tipo de problemas, su diagnóstico, tratamiento y prevención.
 3. Plantear a las autoridades Universitarias la incorporación en los diferentes currículos de las carreras de ciencias de la Salud, temáticas relacionadas a la prevención, comunicación espontánea y evaluación crítica de fenómenos adversos producidos por el uso de medicamentos tanto en la comunidad como en todos los niveles de servicios de Salud.
-

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. Nº 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. Nº 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. Nº 16-19.
 8. OPS-OMS. Métodos en farmacología clínica. Programa desarrollo de servicios de salud. Enero 1992, Pág. Nº 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. Nº 49-57.
-

11. Arévalo López, Alfredo. Farmacodermias. Programa de Actualización continúa 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-Albala 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 panamericana 2001. Pág. N° 1724-1733.
 16. Habif, Thomas P. Clinical dermatology. 3ª edición. Mosby 1996. Pág. N° 409-441.
 17. Martínez Morales, Elbia Urania. Manifestaciones dermatológicas sospechosas de ser inducidas por, medicamentos en pacientes que acuden a consulta externa del centro nacional de dermatología “Dr. Francisco Gómez Urcuyo” de Agosto 2000 a Enero 2001.
 18. Dudukadan David, thappa Devinder Mohan. Adverse cutaneous drug reactions: clinical pattern and causative agents 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 Zeledon, Jorge Hugo. Manejo hospitalario de infecciones respiratorias agudas en niños menores de 5 años. Mayo 1993.
-

23. Reyes Barreto, Vivian y Reyes Urroz, Blanca. Estado nutricional y prevalencia de enfermedades diarreicas y respiratorias agudas en niños menores de 5 años del municipio cinco pinos. Marzo 1997.

ANEXOS



FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

TITULO:

Frecuencia de las dermatosis inducidas por medicamentos en pacientes pediátricos ingresados en el HEODRA durante los meses de Diciembre del 2006 a Febrero del 2007.

Ficha N° _____ N° de Expediente _____

I. Datos generales del paciente:

- 1) Edad _____
- a) 2 meses o menos (lactante menor)
 - b) 2 meses – 1 día hasta 24 meses (lactante mayor)
 - c) 2 – 5 años (pre-escolar)
 - d) 5 – 12 años (edad escolar)
- 2) Sexo _____
- a) Masculino
 - b) Femenino

3) Diagnóstico de ingreso _____

II. Información farmacoterapéutica:

1) Medicamento prescrito _____

III. Efectos adversos dérmicos:

- 1) Dermatitis por medicamentos _____
- a) Probada
 - b) Probable
 - c) Posible
 - d) Dudosa
- 2) Gravedad de la reacción _____
- a) Mortal
 - b) Grave
 - c) Moderada
 - d) Leve

3) Características clínicas _____

IV. Origen de la prescripción:

- 1) Médico interno _____
 - 2) Médico residente _____
 - 3) Médico especialista _____
 - 4) Otros _____
-