



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE HIDALGO

INSTITUTO DE CIENCIAS DE LA SALUD

ÁREA ACADÉMICA DE MEDICINA

SECRETARÍA DE SALUD DEL ESTADO DE HIDALGO

HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA

TESIS

“EPIDEMIOLOGÍA DE LAS REACCIONES CUTÁNEAS ADVERSAS A
FÁRMACOS EN EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA”

QUE PRESENTA LA C.**SARAHÍ SOLÍS VIVEROS**

MÉDICO GENERAL

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

MARISOL LÓPEZ CHÁVEZ

MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA Y DERMATOLOGIA

ASESOR CLÍNICO

MARICELA GUEVARA CABRERA

MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA

ASESOR METODOLÓGICO

AGRADECIMIENTOS

A DIOS. Por permitirme la vida.

A MIS PADRES: Por haberme inculcado los valores de disciplina, disposición, perseverancia, constancia y entrega a lo que hago, los cuales fueron mi arma para salir triunfante en esta batalla, mismos que me acompañaran en este arduo camino de la medicina.

A MI COMPAÑERO DE VIDA: Por mantenerse firme y al pie del cañón a pesar de las tempestades que a lo largo de estos cuatro años acontecieron, por enseñarme a ver las cosas de la vida con más tranquilidad y mantener mi paz interior aún durante la tormenta, por llevarme de la mano y nunca soltarme, por mantenerse fiel a pesar de la ausencia.

A MIS MAESTROS. Porque con su ejemplo me mostraron como debo ser y como no debo ser.

Infinitamente agradezco a los que además de ser mis médicos adscritos me brindaron con su amistad fortaleza en mis momentos de quiebre y me acogieron en su regazo al verme vulnerable.

A MIS COMPAÑEROS RESIDENTES. Por haber compartido no solo el trabajo sino la intimidad de la cotidianidad durante este espacio de vida, los llevo y llevare siempre en mi corazón, gracias por su paciencia y sincera amistad.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

I.-GLOSARIO DE TÉRMINOS	4
II.-RELACIÓN DE CUADROS, GRÁFICAS E ILUSTRACIONES	5
III.-RESUMEN	6
IV.-INTRODUCCIÓN	10
V.-ANTECEDENTES	11
VI.-JUSTIFICACIÓN	21
VII.- OBJETIVOS DEL ESTUDIO	22
VIII.-PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
IX.-HIPOTESIS	25
X.- MATERIAL Y MÉTODOS	26
XI.-HALLAZGOS	27
XII.-DISCUSIÓN	39
XIII.-CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	41
XIV.-BIBLIOGRAFÍA	42
XV.- ANEXOS	45

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Acantolisis: Destrucción de los puentes intercelulares de la capa espinosa

Acantosis: Aumento de la capa espinosa.

Biopsia de piel: en la dermatología es el estudio complementario más útil. Consiste en la toma de un fragmento de piel durante la vida del paciente.

Espongiosis: Edema inter o intracelular en la epidermis

Hiperqueratosis: Aumento de la capa cornea.

Hipergranulosis: Aumento de la capa granulosa.

Paraqueratosis: Presencia de núcleos en la capa córnea.

RAM: Reacción adversa medicamentosa.

Síndrome de hombre rojo: Reacción anafilactoide por histaminicos, erupción maculopapular difuso e hipotensión.

RELACIÓN DE CUÁDROS, GRÁFICAS E ILUSTRACIONES

GRAFICA 1: PROPORCIÓN DE REACCIONES CUTÁNEAS ADVERSAS A FÁRMACOS POR SEXO.

GRAFICA 2: GRUPOS ETARIOS AFECTADOS POR DERMATOSIS MEDICAMENTOSAS.

GRAFICA 3: COMORBILIDADES ASOCIADAS A REACCIONES CUTÁNEAS ADVERSAS A FÁRMACOS.

GRAFICA 4: FÁRMACOS ASOCIADOS A REACCIONES CUTÁNEAS.

GRAFICA 5: GRUPO DE FÁRMACOS IMPLICADOS CON MAS FRECUENCIA EN REACCIONES ADVERSAS CUTÁNEAS.

GRAFICA 6: FARMACODERMIS DIAGNOSTICADAS.

GRAFICA 7: ASOCIACIÓN TEMPORAL ENTRE LA ADMINISTRACIÓN DEL FÁRMACO Y LA APARICIÓN DE LA DERMATOSIS MEDICAMENTOSA.

GRAFICA 8: LUGAR DE PRESENTACIÓN DE LAS DERMATOSIS MEDICAMENTOSAS.

GRAFICA 9: DISTRIBUCIÓN DE REACCIONES CUTÁNEAS ADVERSAS A FÁRMACOS POR ÁREA INTRAHOSPITALARIA.

TABLA 1: COMORBILIDADES ASOCIADAS

TABLA 2: GRUPOS DE FÁRMACOS IMPLICADOS CON MÁS FRECUENCIA

FIGURA 1: ENFERMEDAD DE LYELL

FIGURA 2: ERITEMA PIGMENTADO FIJO DISEMINADO

FIGURA 3: ERITEMA PIGMENTADO FIJO DISEMINADO

FIGURA 4: SÍNDROME DE DRESS

FIGURA 5: SÍNDROME DE STEVENS JHONSON

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: Una reacción adversa a fármacos es un efecto perjudicial presentado con administración de dosis normalmente utilizadas en profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad. La piel es de los órganos más afectados.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional prospectivo longitudinal descriptivo. Se incluyeron todos los pacientes mayores de 16 años en un periodo de 10 meses con sospecha de reacción cutánea adversa a fármacos según los criterios de Begaud en hospitalización y consulta externa. Clínicamente se determinó el patrón morfológico de las dermatosis, se tomaron biopsias en caso de duda diagnóstica. La información se recolectó con una encuesta, se organizó y analizó en Software Excel. Cada variable se estudió con análisis descriptivos.

RESULTADOS: Se recolectaron 34 pacientes con criterios diagnósticos. La proporción de acuerdo al sexo fue M:H 1:1 entre 18 y 82 años de edad. El 74.4% con antecedente de enfermedades subyacentes: Diabetes mellitus e hipertensión arterial sistémica 33.3%, epilepsia 25.9%, reumatológicas 14.8%, hemato-oncológica 11.1%, VIH 11.1%, otras 4.3%. Los fármacos implicados fueron: ceftriaxona 14.7%, carbamacepina 11.7%, fenitoina 8.8%, metronidazol 8.8%, vancomicina 8.8%, valproato de magnesio 5.5%, trimetopim sulfametoxazol 5.5%, piroxicam 5.5%, indometacina 5.5%, amoxicilina 2.9%, levofloxacino 2.9%, meropenem 2.9%, sulfazalacina 2.9%, tramadol 2.9%, metoclopramida 2.9%, risperidona 2.9%, alopurinol 2.9%. Las reacciones cutáneas más frecuentes fueron: el exantema morbiliforme en 58.8%, angioedema y urticaria 11.7%, síndrome de DRESS 8.8%, necrolisis epidérmica tóxica 5.8%, eritema pigmentado fijo 5.8%, síndrome de Stevens Johnson 2.9%, eritema multiforme 2.9%, alopecia 2.9%. Se presentaron 6 casos graves, sin mortalidad asociada. En el 64.7% de los casos la reacción apareció a 5 días de inicio del fármaco. El 8.8% tenían antecedente de alergia, 5.8% de los pacientes se automedicaron y 52.9% tenían polifarmacia. En el 52.9% la

vía de administración fue digestiva y 47% fue vía parenteral. En seis casos la farmacodermia fue el motivo de ingreso, veintidós casos ocurrieron durante el internamiento y seis en la consulta externa.

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS: Comparando la literatura nacional e internacional con el presente estudio las dermatosis por fármacos en el Hospital General de Pachuca son más frecuentes en pacientes con comorbilidades y polifarmacia. Sin diferencia de sexo, se producen a cualquier edad, pero los adultos mayores se afectan más. La reacción más frecuente es el exantema maculopapular y el grupo de fármacos asociado son los antibióticos. En contraste con la literatura; el porcentaje de reacciones graves fue alto.

CONCLUSIONES: La prescripción de fármacos no está exenta de riesgos. Es indispensable la farmacovigilancia para conocer las características de los pacientes susceptibles al desarrollo de farmacodermias, y los medicamentos que se asocian con más frecuencia.

Palabras clave: DERMATOSIS MEDICAMENTOSA, FARMACODERMIA, FARMACOVIGILANCIA

ABSTRACT

INTRODUCTION: Drug adverse reaction is defined as a detrimental effect by the ingestion of a pharmacological normal dose in the prevention, diagnosis or treatment of any disease. The skin is one of the most affected organs.

MATERIAL AND METHODS: A descriptive longitudinal prospective observational study is presented, that included 34 patients over 16 years old with suspected adverse skin reaction according to Begaud criteria, who was admitted on hospitalization or detected in medical consultation over a period of ten months. Morphologic pattern of dermatoses was clinically determined, if there was doubtful, biopsies were taken. The survey information was pooled, organized and analyzed in Excel Software. Each variable was studied using a descriptive analysis.

RESULTS: 34 patients reunited diagnostic criteria; Ratio W: M 1:1; all of them was between 18 and 82 years old. 74.4% had an underlying disease: diabetes, arterial hypertension 33.3%, epilepsy 25.9%, rheumatological 14.8%, hemato-oncological 11.1%, HIV 11.1%, others 4.3%. The drugs involved were: ceftriaxone 14.7%, carbamazepine 11.7%, phenytoin 8.8% metronidazole 8.8%, vancomycin 8.8%, magnesium valproate 5.5%, trimethoprim-sulfamethoxazole 5.5%, piroxicam 5.5%, indomethacin 5.5%, amoxicillin 2.9%, levofloxacin 2.9%, meropenem 2.9%, sulfasalazine 2.9%, tramadol 2.9% metoclopramide 2.9%, risperidone 2.9%, allopurinol 2.9%. Cutaneous reactions were described as: morbilliform rash 58.8%, angioedema and urticaria 11.7%, DRESS syndrome 8.8%, toxic epidermal necrolysis 5.8%, pigmented fixed erythema 5.8%, Stevens Johnson syndrome 2.9%, multiform erythema 2.9%, alopecia 2.9%. Six severe cases were not associated with mortality. In 64.7% of the cases reaction appeared 5 days after the ingestion of the drug. 8.8% of the patients described history of allergy. 5.8% referred self-medicated and 52.9% had ingest of multiple drugs. The route of pharmacological administration was parenteral 47% and

enteral 52.9%. Dermatoses was the reason of admission in six cases; twenty two cases were detected during hospitalization and six in medical consultation.

DISCUSSION AND ANALYSIS: Comparing national and international data, dermatological drug reactions in this study were more frequent with comorbidities and polypharmacy. There was no difference in the presentation between sex; elderly people were more affected than younger. The most common reaction found was maculopapular rash and the most frequent drug association was seen with antibiotics. In contrast to literature, percentage of severe reactions was higher.

CONCLUSIONS: Pharmacological prescription is not harmless. Pharmacovigilance is essential to know the epidemiological characteristics of vulnerable population at dermatological adverse reaction to drugs and the medications that are most frequently associated to them.

Keywords: DERMATOSES, SKIN DISEASE, DRUGS, PHARMACOVIGILANCE

INTRODUCCIÓN

El presente trabajo incluye el desarrollo de un estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal acerca de la distribución y las determinantes en la población del Hospital General de Pachuca de las reacciones cutáneas adversas a fármacos desarrollado en un periodo de 10 meses.

Se incluyen dentro de los antecedentes la descripción de las dermatosis asociadas a fármacos más frecuentes, así como estudios epidemiológicos de las mismas a nivel internacional incluyéndose la poca literatura nacional que existe.

Se recolectaron 34 pacientes, con el material y métodos descritos en el presente documento; se realizó el análisis de la información con un conjunto de técnicas que nos permitieron la organización, resumen y comunicación de datos. La síntesis de los datos se efectuó con medidas de centralización principalmente media aritmética. Se encuentra la representación gráfica de los datos obtenidos para facilitar el análisis visual; según la naturaleza de las variables estudiadas, se utilizan diferentes tipos de representación como diagramas de barras y sectoriales. Además se incluyen fotos de las fármacodermias más representativas, con una descripción a pie de imagen que ayudara al lector a la comprensión de las mismas.

Al final se realiza una discusión comparando el presente estudio con la literatura nacional e internacional además de incluir las recomendaciones, sugerencias, glosario de términos y bibliografía.

Este es sin duda solo un estudio descriptivo, sin embargo el número y características de pacientes observados es realmente significativo y en concordancia con la epidemiología nacional e internacional por lo que se espera sirva de base para la realización por parte de generaciones próximas de estudios de tipo analítico.

ANTECEDENTES

Las reacciones adversas producidas por medicamentos no constituyen una novedad.

El origen de la preocupación por las consecuencias del uso de los medicamentos es algo tan antiguo como la propia existencia de los fármacos. Cualquier sustancia con actividad farmacológica potencial, puede actuar como un remedio pero también como un veneno.¹ Se define como *reacción adversa* producida por un medicamento (RAM) a “cualquier efecto perjudicial o indeseado que se presenta tras la administración de las dosis normalmente utilizadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad”.² La piel es uno de los órganos más afectados por los medicamentos y es un sitio donde se manifiestan con frecuencia las reacciones adversas.³

La escasez de conocimientos epidemiológicos se debe a la dificultad que existe para establecer la incidencia de estos eventos sobre todo, en países en vías de desarrollo como México. Sin embargo en países como Estados Unidos se tienen los siguientes datos: los pacientes llenan más de 300 millones de prescripciones de drogas y compran millones de medicamentos cada mes. En muchos casos los pacientes están utilizando estos medicamentos por primera vez.⁴

Las reacciones cutáneas son entre los efectos adversos más comunes de los medicamentos, incluidos agentes antimicrobianos como las penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas y alopurinol (con una incidencia de hasta 50 casos por cada 1.000 nuevos usuarios), y en particular medicamentos anticonvulsivos aromáticos, como carbamazepina, fenitoína y lamotrigina (con una incidencia de hasta 100 casos por cada 1.000 nuevos usuarios). Las reacciones cutáneas adversas a drogas se reportan para casi todos los medicamentos con receta, por lo general a frecuencias superiores a 10 casos por cada 1000 nuevos usuarios.⁵

Estas reacciones pueden variar desde erupciones leves asintomáticas hasta condiciones que ponen la vida en peligro. Las reacciones cutáneas pueden ser difíciles de distinguir de erupciones que no están relacionados con el uso de medicamentos, particularmente exantemas virales. De las erupciones exantemáticas a drogas el exantema morbiliforme o maculopapular es el más frecuente y síndromes más raros y más graves Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda, y con eosinofilia DRESS.

Las alteraciones en el estado inmunológico del paciente, así como los factores genéticos relacionados con la respuesta inmune, afectan el riesgo de estas reacciones a fármacos. Los pacientes con inmunodeficiencia humana virus (VIH), trasplantes de médula ósea, o ciertas infecciones son especialmente de alto riesgo por ejemplo, la mayor parte pacientes con mononucleosis infecciosa que están siendo tratados con amino-penicilinas tienen un riesgo mayor, en comparación con alrededor del 5% de los pacientes sin este trastorno que están tomando estos medicamentos.⁶⁻⁷ Ciertos alelos HLA confieren un riesgo mucho mayor de reacciones de hipersensibilidad mediada por células T. Se describen más a menudo en casos de reacciones cutáneas graves, estas asociaciones son generalmente específicas para el tipo de reacción, drogas, y el grupo étnico. En los europeos se relaciona HLA-A * 3101a un mayor riesgo de exantema maculopapular con el uso de carbamazepina.⁸

La mayoría de las erupciones debido a medicamentos son autolimitadas y sólo ligeramente sintomáticas. El mayor porcentaje de presentación clínica son las maculopapulares (morbiliformes) (> 80%) o urticaria (5 a 10%), pero estos porcentajes varían entre los grupos de medicamentos.⁹ Entre los pacientes que no son inmunológicamente comprometidos, las reacciones cutáneas graves a los medicamentos son poco frecuentes (con una incidencia de <1 caso por cada 1.000 nuevos usuarios), incluso con medicamentos de alto riesgo.¹⁰

Los patrones morfológicos cutáneos más frecuentes de las RAM, según estudios de Kuokkannen en 464 casos en Finlandia son: Exantema morbiliforme 46%, urticaria y/o

angiodema 23%, Eritema pigmentado fijo 10%, Sx de Steven Johnson 4%, Eritema multiforme menor 5.4 % Necrolisis epidérmica tóxica 1,2%.¹¹

EXANTEMA MORBILIFORME: Comienzan a las dos semanas de administración del fármaco a excepción de las penicilinas en las que el tiempo es aun más largo. Generalmente recuerdan rash virales, acompañados de fiebre prurito y eosinofilia. Comprometen tronco y extremidades usualmente no afectan cara. El exantema desaparece a las 2 semanas de suspendida la droga.

URTICARIA: segunda forma más frecuente de presentación de RAM, después de los exantemas. Se caracteriza por una reacción vascular que aparece a las 36 h de administrada la droga y después de minutos, si se readministra. Las ronchas son pruriginosas, pequeñas o de gran tamaño, localizadas en piel o mucosas y rara vez permanecen más de 24 h cada una.¹² En menos del 1% de los casos se asocia a angioedema o progresa a anafilaxia. El angioedema consiste en un edema circunscrito de la dermis profunda y del tejido celular subcutáneo; es agudo, evanescente y del color de la piel. Afecta en forma asimétrica los tejidos con mayor distensibilidad como labios, párpados, genitales y mucosas. A diferencia de la urticaria no produce prurito. Puede durar 1 a 2 hrs o persistir 2 a 5 días.¹³

ERITEMA FIJO PIGMENTADO: Se caracteriza por una o más placas redondas u ovals, rojo violáceas, bien demarcadas, en piel o mucosas y que clásicamente recurren en el mismo sitio cada vez que el individuo se reexpone a la droga causante, 30 minutos a 8 h después. Las localizaciones principales son manos, pies, cara y genitales. Ciertas drogas producen con mayor frecuencia lesiones en determinadas zonas, por ejemplo tetraciclina y ampicilina en pene y aspirina o trimetoprim-sulfametoxazol en cara, tronco o extremidades.¹⁴

ERITEMA MULTIFORME MENOR: La erupción se desarrolla en 12 a 24 h y en la mitad de los casos hay un pródromo similar a una infección de vía respiratoria alta. Las lesiones cutáneas clásicas son máculas rojo azuladas con 3 anillos concéntricos,

llamados en diana o arco de tiro. Las lesiones se localizan inicialmente en la cara extensora de las extremidades y dorso de manos, posteriormente en el tronco. Cura sin secuelas un tercio de los casos pueden experimentar recurrencias.

SINDROME DE STEVENS JOHNSON: Corresponde al 20% de los eritemas multiformes. Afecta a niños y adultos jóvenes. El inicio es abrupto con fiebre alta y síntomas prodrómicos intensos. Presenta lesiones cutáneas en el tronco, similares al eritema multiforme menor, pero más extensas y necrotizantes. Afecta mucosas dos o más, las ampollas de la piel y la erosión de la mucosa cubre hasta a 10% de la superficie corporal. El curso es más prolongado, especialmente con drogas de vida media más larga, extendiéndose de 3 a 6 semanas. La incidencia oscila entre 1,2 y 6 por millón de habitantes por año. En aproximadamente el 50% de los casos no se conoce la causa. La tasa de mortalidad aproximadamente 5%. Un gran número de fármacos han sido implicados como causa penicilinas, tetraciclinas, sulfonamidas y AINES están entre los más frecuentes. Los pacientes con infección por el VIH parecen estar en mayor riesgo de desarrollar este síndrome con drogas como sulfonamidas. Bachot y Roujeau examinando el impacto de la fecha de retirada de drogas en una gran serie de pacientes con Stevens Johnson y necrolisis epidérmica tóxica señalaron que la tasa de mortalidad fue menor en pacientes cuya terapia de drogas fue detenida de manera temprana que en los que se continuó usando la droga sospechosa después de la aparición de las ampollas. El tratamiento implica corticosteroides sistémicos, terapia hídrica, y antibióticos si es necesario.¹⁵

NECROLISIS EPIDÉRMICA TÓXICA: Esta entidad, también conocida como Sx de Lyell, El cuadro clínico recuerda una quemadura de segundo grado y es una emergencia médica. Se presenta un período prodrómico de náuseas, vómitos, conjuntivitis, faringitis, dolor de garganta, dolor de pecho, mialgias y artralgias. Estos síntomas pueden durar hasta 14 días. La fase aguda consiste en fiebre persistente y un ardor o sarpullido doloroso. La erupción generalmente comienza en la cara o la parte superior del tronco y se caracteriza por mal definida máculas eritematosas o de color oscuro, irregular bullas-blancas como, o eritema difuso mal definida. La piel afectada puede desarrollar ampollas flácidas

o puede desprenderse de manera irregular, a veces en grandes hojas. Las lesiones en general progresan y se extienden en las ondas en un período de 3-4 días, pero puede progresar rápidamente en unas pocas horas. Las conjuntivas se ven afectadas comúnmente 1-3 días antes de la aparición de las lesiones cutáneas, bucal, nasofaríngea y pulmonar; la descamación y la erosión del tracto gastrointestinal pueden estar presentes. El esófago y mucosas perianales son afectados con menor frecuencia. Las consecuencias de tal pérdida masiva de la epidermis incluyen deshidratación, aumento del gasto energético, y la infección local o sistémica tales como septicemia. En los casos graves, otros sistemas de órganos pueden estar involucrados: daño hepatocelular, neumonía, pueden ocurrir nefritis y daño miocárdico. En general, la mayoría de las drogas que causan necrolisis epidérmica tóxica se han dado en las 1-3 semanas anteriores. Las drogas comenzaron menos de 7 días o más de 2 meses antes del inicio de la reacción son poco probable que sea responsable. Puede ocurrir necrolisis epidérmica tóxica inducida por fenitoína en cualquier momento entre el 2 y 8 semanas después del inicio del tratamiento, y puede progresar a pesar de la interrupción de la droga.

Los rangos de incidencia estimada de 0,4 a 1,2 por millón de habitantes por año. Tiene una alta mortalidad asociada acercándose a 40%. Los pacientes con infección por el VIH, lupus eritematoso sistémico y receptores de trasplante de médula ósea parecen estar predispuestos. Los pacientes ancianos y las personas con afección extensa, neutropenia, alteración de la función renal o múltiples drogas involucradas tienen un peor pronóstico, en ellos la mortalidad se acerca al 50%. El tratamiento consiste en la cuidadosa protección de los expuestos dermis y erosionan las superficies mucosas, la gestión de líquidos y electrolitos equilibrio, apoyo nutricional, y una estrecha vigilancia para detectar la infección. La rehidratación con líquidos es esencial. La terapia con antibióticos se debe dar en la primera firma de sepsis, en lugar de forma profiláctica. El lugar de los corticosteroides sistémicos en el tratamiento es controvertido. Los mejores datos disponibles sugieren que los corticosteroides se deben evitar en los casos más graves. Los beneficios de dosis elevadas a corto plazo de los esteroides antes de ampollas en la piel no se han determinado. Altas dosis de inmunoglobulina intravenosa

han sido utilizadas en un pequeño número de pacientes, con éxito aparente, pero los beneficios potenciales de este tratamiento requieren una evaluación adicional. Los agentes inmunosupresores como la ciclofosfamida también se han dado a algunos pacientes, con supuestos beneficios.¹⁶

SINDROME DE DRESS: fármacodermia grave, caracterizada por fiebre, exantema, adenopatías, alteraciones hematológicas y afectación visceral. Los fármacos que con mayor frecuencia desencadenan este síndrome son los anticonvulsivantes aromáticos y las sulfonamidas. La clínica suele comenzar a las 2-8 semanas del contacto con la droga responsable, y se inicia con fiebre, adenopatías reactivas y exantema morbiliforme. Las lesiones maculopapulosas se van tornando más infiltradas y aparece edema dérmico, a veces tan intenso que origina ampollas. Otras posibles manifestaciones cutáneas son la eritrodermia, la dermatitis exfoliativa con afectación mucosa y la pustulosis. Las alteraciones hematológicas características son la eosinofilia y la presencia de linfocitos atípicos similares a los de la mononucleosis. La afectación visceral más frecuente es la hepática; otras manifestaciones orgánicas son la neumonitis, carditis, nefritis y tiroiditis. La mortalidad del síndrome de DRESS es de aproximadamente el 10%. Las lesiones regresan en días-semanas aunque, en ocasiones, el exantema y la hepatitis son más persistentes.¹⁷

PUSTULOSIS EXANTEMÁTICA GENERALIZADA AGUDA

Pustulosis exantemática generalizada aguda (AGEP) fue descrito por primera vez en 1968 por Baker y Ryan. Hasta la fecha, hay más de 54 medicamentos reportados implicados en AGEP incluyendo antimicrobianos, analgésicos y anticonvulsivantes. Una revisión reciente de EuroSCAR casos (recopilados de 5 países) identificaron 7 medicamentos con una odds ratio significativamente elevados > 5: pristinamicina, ampicilina /amoxicilina, quinolonas, hidroxiclороquina, sulfonamidas, terbinafina, y diltiazem. Mientras que la mayoría de los casos parece estar relacionado a las drogas (> 90%), otros factores han sido implicados en el desarrollo de enfermedades incluyendo Coxsackie B4, citomegalovirus (CMV), Parvovirus B19 y la picadura de la araña parda.³² Se caracteriza por una multitud de pústulas estériles, de inicio agudo,

resolución rápida y autolimitada; comienzan en cara y flexuras de forma simétrica. Se desarrolla muy rápidamente un eritema difuso precedido por la sensación de prurito o ardor. Sobre este eritema aparecen con posterioridad docenas a cientos de pústulas no foliculares, de contenido estéril. La confluencia de las mismas puede simular el signo de Nikolsky y confundirse con la necrólisis epidérmica tóxica. Se ha reportado linfadenopatía en algunos casos y ligera elevación de transaminasas, sin hallar compromiso en otros órganos. Este hecho permite diferenciar a la PEAG del síndrome de hipersensibilidad.³³

Los criterios de Begaud se utilizan para determinar la probabilidad de que una dermatosis sea secundaria a reacción adversa a medicamentos, son tres: criterios cronológicos, criterios biológicos y clínicos y criterios de notoriedad. Los criterios cronológicos incluyen: manifestación de la dermatosis después de la ingestión del fármaco, disminución de la dermatosis después de suspender la administración y activación de la reacción después de readministrar el medicamento. Los criterios biológicos y clínicos incluyen: eliminar otra causa mediante estudios paraclínicos como confirmar que los resultados del estudio histopatológico son compatibles con reacción a medicamentos o comprobar la existencia de síntomas evocados, como tener el diagnóstico de una dermatosis clásicamente secundaria a medicamentos como el eritema pigmentado fijo o tener el antecedente de una enfermedad que constituya un factor de riesgo conocido, como SIDA, lupus eritematoso sistémico, quimioterapia o pacientes trasplantados. Los criterios de notoriedad consisten en que en la bibliografía exista el antecedente de la asociación fármaco-reacción cutánea adversa correspondiente. A cada dato se le asigna un punto si se cumple la condición, y al final se suman los puntos y se considera lo siguiente: de ocho a siete puntos la dermatosis medicamentosa es muy probable, de cinco a seis puntos es probable, de cuatro puntos es posible, de dos a tres puntos es poco probable y de menos de dos puntos se considera una dermatosis no relacionada con medicamentos.³¹

EPIDEMIOLOGÍA INTERNACIONAL, NACIONAL Y ESTATAL DE LAS REACCIONES CÚTANEAS ADVERSAS A FÁRMACOS

Un estudio prospectivo de 6 meses en Boston (Boston Colaboración de Drogas Programa de Vigilancia) estudió reacciones adversas a fármacos (ADRs) que ocurrieron en los pacientes ingresados en 2 hospitales. En el periodo del estudio se registraron 247 ADRs más otros 194 ADRs potenciales (6.5 eventos por 100 ingresos). De estos ADRS, 30% eran considerados graves con una tasa de mortalidad del 1%. Un análisis más detallado de esta cohorte estima que por cada ADR el costo atribuido por episodio es de 2.595 dólares.¹⁸

Un meta-análisis de los datos publicados entre 1966 y 1996 para ADRs dentro de 39 hospitales de Estados Unidos demostraron RAM graves ocurren en 6,7% de los pacientes hospitalizados con una tasa de letalidad de 0,32%.¹⁹ Los estudios han demostrado tasas de ingreso comparables para los ADR en Suiza (3,3%),²⁰ Alemania (8,5%),²¹ Australia (2% -4%),²² británicos (6,5%),²³ Singapur (5,2%)²⁴ y Corea (9,6%).²⁵

Un estudio basado en el hospital francés de todas las reacciones cutáneas adversas reportó una prevalencia de 3,6 por 1.000 pacientes hospitalizados. En este estudio de 48 pacientes, las reacciones más comúnmente reportadas fue un exantema morbiliforme (56%). Las reacciones graves representaron el 34% de los casos y las reacciones que amenazan la vida de 2%. En este estudio se documentó una asociación con virus de inmunodeficiencia humana (19%), enfermedades del tejido conectivo (10%), y con hepatitis viral o autoinmune (12%).²⁶ Hernández-Salazar et al. también han informado de una asociación con LES (14,6%), VIH (7,3%), y el linfoma no Hodgkin (7,3%) en estudio prospectivo de 10 meses con pacientes hospitalizados en México.²⁷

En la India se realizó un Estudio prospectivo de notificación espontánea durante la duración de doce meses, en el Departamento de Medicina General y UCI de 850 camas, en un hospital de tercer nivel evaluando la causalidad de las reacciones adversas a fármacos se llevó a cabo utilizando la escala de la OMS, y la evaluación de

la gravedad se hizo utilizando Hartwig Escala. La incidencia de las RAMs se encontró que era del 2,3%. La mayor tasa se observó en la población masculina, junto con una alta proporción de adultos en comparación con el grupo geriátrico. Los antibióticos fueron los principales agentes causantes seguidos por AINES y antiepilépticos. La mayoría de las reacciones fueron leves y la mayoría de ellas se resolvieron por completo.⁴⁰

En el Hospital General Dr. Manuel Gea González se realizó un estudio en la consulta externa del Servicio de Dermatología, entre el 1 de diciembre de 2003 y el 31 de agosto de 2004, se valoraron 8,322 pacientes y se identificó a 56 con reacciones a medicamentos; estos pacientes correspondían a 0.67% de las consultas. De los 56 pacientes afectados, 35 (62%) eran mujeres y la proporción mujer-hombre fue de 1.43:1. No hubo predominio etario, las reacciones ocurrieron en pacientes de 5 a 82 años; el promedio de edad fue de 44.6 años. Las enfermedades subyacentes asociadas con los casos fueron: sujetos sanos: 34%, hipertensión arterial sistémica: 28.5%, diabetes mellitus: 12.5%, crisis convulsivas: 5.6%, y el resto de los pacientes (19.4%) padeció otras enfermedades. Los fármacos más frecuentemente implicados fueron: trimetoprim con sulfametoxazol: 12.3%, piroxicam: 10.7%, carbamazepina: 7.6%, y en 8.5% de los pacientes no se pudo identificar el fármaco causante de la reacción. Por grupo de medicamentos, los más asociados con las reacciones fueron: los antibióticos (28.5%), los antiinflamatorios no esteroideos (20%) y los tratamientos antihipertensivos (11.4%). Las reacciones cutáneas diagnosticadas fueron: exantemas morbiliformes: 25%, eritema pigmentado fijo: 16%, fotosensibilidad: 16%, eritema multiforme: 7.1%, reacción tipo dishidrosis: 7.1% (todos asociados con piroxicam), urticaria: 5.3%, reacciones eccematosas: 5.3%, y los demás diagnósticos (cada uno [2%] afectó a un paciente) fueron: angioedema, pustulosis exantemática aguda generalizada, dermatitis acneiforme, reacción pitiriasiforme, mucositis y vasculitis. Se encontró que 55% de los casos de fotosensibilidad se relacionaba con tratamientos antihipertensivos; 22.2%, con piroxicam, y el resto, con otros fármacos. También hubo casos poco frecuentes, como un caso con pustulosis exantemática aguda generalizada, cinco casos graves: dos de síndrome de Stevens-Johnson, uno de síndrome de hipersensibilidad, un caso de

eritrodermia por fármacos y un caso de vasculitis secundaria a medicamentos. Los medicamentos más frecuentemente asociados con reacciones graves fueron: carbamazepina (40%) y trimetoprim con sulfametoxazol (40%). Cuatro pacientes fueron hospitalizados por dermatosis medicamentosa (7.1%). No hubo mortalidad asociada con las reacciones cutáneas. En 57.4% de los pacientes las reacciones cutáneas aparecieron a los siete días de haber ingerido el medicamento, pero hubo otras reacciones –por fotosensibilidad y por ingestión de carbamazepina– que en 14.8% de los pacientes se manifestaron aproximadamente 31 días después de haber ingerido el medicamento.²⁸

Se desarrolló un estudio descriptivo, transversal, mediante la aplicación de una historia clínica alergológica a pacientes hospitalizados en el Hospital de Especialidades Dr. Antonio Fraga Mouret del Centro Médico Nacional La Raza del Instituto Mexicano del Seguro Social, en la ciudad de México, el mes de julio de 2008, fueron incluidos 328 pacientes de un total de 377 hospitalizados. Se encontró que 81 pacientes (24.69%) refirieron reacciones adversas con algún medicamento durante su hospitalización o antes. Del grupo con RAM, 61.7% eran mujeres, con una edad promedio de 48.2 años. Casi 80% de los casos con RAM tenían antecedentes familiares atópicos y la mitad de ellos había tenido reacciones con un medicamento y la otra mitad con dos o más medicamentos. Los servicios con más casos de RAM fueron Cardiología y Hematología. Los medicamentos referidos como la primera causa de RAM fueron los β -lactámicos (40%), seguidos de antineoplásicos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron urticaria (18%) y angioedema. Los tipos de reacción probable más frecuentes fueron de hipersensibilidad tipo I y los efectos colaterales. Encontramos que 24% de los casos de RAM no estaban registrados en los expedientes clínicos.³⁹

El Hospital General de Pachuca, Hidalgo, proporciona servicio de atención médica a una población aproximada de 900,595 habitantes en áreas urbanas y rurales, ya que funciona como Centro de Referencia para varios estados de la República Mexicana: Hidalgo, Estado de México, Veracruz y Puebla, principalmente.²⁹

JUSTIFICACIÓN

Un estudio descriptivo de las reacciones cutáneas a fármacos en pacientes en la consulta externa y hospitalizados puede justificarse sobre la base de mejorar el cuidado presente y futuro del paciente. Es lógico pensar que la monitorización de una reacción cutánea adversa a fármacos podría disminuir su incidencia y gravedad, así como el tiempo de estancia hospitalaria, obteniendo como resultado un mejor cuidado del paciente. Además, mediante la detección y notificación de reacciones cutáneas adversas a fármacos raras e inusuales, se aumentaría el conocimiento de cada medicamento, mejorando por tanto la decisión de su utilización en futuros pacientes.

La identificación y notificación de las RAM es una de las actividades asistenciales que en los últimos años se ha incorporado a los indicadores de la calidad del Sistema Sanitario.

Las RAM que causan ingreso o prolongan la estancia hospitalaria son las que tienen mayor impacto sanitario y económico; sin embargo, existe una marcada infranotificación de las mismas por la baja participación de la mayoría de los profesionales de los hospitales.

Los datos epidemiológicos que existen sobre reacciones a fármacos son pocos. En el estado de Hidalgo no se encuentra ningún reporte sobre el estudio de las reacciones cutáneas adversas a fármacos, y el Hospital General de Pachuca recibe la mayor parte de la población por lo que un estudio de las características epidemiológicas de las RAM estaría justificado.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

- Describir las características epidemiológicas de las reacciones cutáneas adversas a fármacos en el Hospital General de Pachuca.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1.- Identificar las comorbilidades y otros factores de riesgo asociados a las reacciones adversas a fármacos.

2.- Identificar los grupos de fármacos con más frecuencia asociados a reacciones cutáneas adversas.

3.- Identificar el grupo etario, sexo y tipo de reacción cutánea adversa a fármacos más frecuentes.

4.- Identificar la frecuencia con la que se presentan las reacciones cutáneas adversas a fármacos graves.

5.- Examinar la calidad del tratamiento empleado en el manejo de reacciones cutáneas adversas graves a fármacos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las reacciones adversas por fármacos suelen manifestarse por un cuadro clínico inespecífico, que puede ser indiferenciable de los síntomas propios de la enfermedad. En general, se considera la posibilidad de reacción adversa cuando ocurre inmediatamente después de la administración del fármaco, cuando existen manifestaciones de hipersensibilidad o bien, si se afectan varios aparatos o sistemas. Esta forma de presentación inespecífica de las reacciones adversas hace muy difícil su diagnóstico. Además, existen otros factores que complican este diagnóstico como son: el médico prescriptor tiene poca tendencia a admitir que el fármaco administrado para obtener una mejoría clínica haya podido producir un efecto contrario.

La gravedad de la reacción, en muchas ocasiones, no guarda una relación con la dosis administrada. A veces la reacción aparece tras mucho tiempo de tratamiento con el fármaco. Las sustancias ingeridas en algunas ocasiones pueden ser varias: combinaciones a dosis fijas de dos o más principios activos en un mismo medicamento. Todos estos factores y otros, más o menos importantes, son los responsables de la enorme complejidad existente, a la hora de reconocer una reacción adversa, pero quizás el aspecto más relevante es el análisis de los casos aislados de reacciones adversas y el establecimiento de una relación de causalidad entre el fármaco tomado o uno de los fármacos tomados y la aparición de la reacción adversa.

Los datos epidemiológicos que existen sobre reacciones a fármacos son pocos. La mayor parte de ellos son reportes de casos o descripciones enfocadas a las manifestaciones más severas realizadas en distintos países a nivel mundial, sin embargo en América Latina incluyendo nuestro país México la literatura sobre reporte de RAM es bastante limitada y no existen muchos estudios que determinen la incidencia, las reacciones adversas más frecuentes, los fármacos asociados, los grupos poblacionales con mayor predisposición, factores de riesgo, reacciones adversas graves que ocasionan una importante morbilidad, e incluso mortalidad. En el estado de Hidalgo no se encuentra ningún reporte sobre el estudio de las reacciones adversas a fármacos.

Por los anteriores motivos se considera fundamental conocer ¿cuáles son las características epidemiológicas de las reacciones cutáneas adversas a fármacos en el Hospital General De Pachuca, Hidalgo?

HIPOTESIS

DESCRIPTIVAS

1.- Las reacciones cutáneas adversas a fármacos son más frecuentes en los pacientes con comorbilidades las cuales generan inmunocompromiso y en pacientes con polifarmacia. No existe diferencia en cuanto al género en la presentación de reacciones cutáneas adversas a fármacos. La frecuencia de presentación de las reacciones cutáneas adversas a fármacos aumenta con la edad.

2.-Son más frecuentes las del tipo A según la clasificación Rawlins y Thompson. La reacción cutánea adversa que se presenta más frecuentemente es el exantema maculo-papular. Los grupos de fármacos que más se asocian a reacciones cutáneas adversas a son los antibióticos, anticonvulsivos y AINES.

3- El porcentaje de reacciones cutáneas adversas a fármacos graves es bajo por lo que la mortalidad de los pacientes asociada a reacciones cutáneas a fármacos graves es baja.

MATERIAL Y MÉTODOS

DESCRIPCIÓN DE LA METODOLOGÍA DESARROLLADA

Universo de trabajo.

Se realizó un estudio observacional prospectivo longitudinal y descriptivo. Se valoró a los pacientes mayores de 16 años que, entre julio 2015 y abril 2016 tuvieron sospecha de reacción cutánea adversa a fármacos en consulta externa de todas las subespecialidades de Medicina interna y área de hospitalización: Medicina Interna, Medicina de Urgencias, Ginecología y Obstetricia, Cirugía General, y Traumatología y Ortopedia del Hospital General de Pachuca. El protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética de la Institución.

Sujetos y recolección de datos.

A los pacientes con diagnóstico clínico de reacción cutánea adversa a fármacos se les invitó a participar en el estudio, para lo cual firmaron un consentimiento informado. Después de obtener los datos generales de los pacientes (edad, sexo y enfermedades concomitantes), se les preguntó por qué motivo consumieron el medicamento sospechoso y si tenían o no antecedentes de alergia a algún medicamento. Con esta información se determinó en cada paciente la probabilidad de que la dermatosis fuera una farmacodermia, según los criterios de Begaud.⁽³¹⁾ Por los hallazgos clínicos con apoyo del departamento de dermatología, se determinó el patrón morfológico de dermatosis medicamentosa que padecía cada paciente. Si había dudas en el diagnóstico clínico establecido, se tomaron biopsias de piel con un sacabocados de 5 mm. Por medio de las biopsias, que fueron revisadas en el Servicio de patología, se corroboró el diagnóstico de reacción cutánea adversa a medicamentos.

Análisis estadístico

La información se recolectó con la encuesta que se realizó en base a los datos que son de interés para la identificación de una reacción cutánea adversa a medicamentos, se tomó en cuenta la expuesta por la COFEPRIS, excluyendo las interrogantes que a nuestro criterio eran poco probables de recolectar como el lote del medicamento y fecha de caducidad. La información se organizó en una base de datos de Excel. La

información se analizó utilizando el Software SPSS 17.0 y Excel. Se exploraron los datos de la siguiente manera: Cada variable se estudió con análisis descriptivos a través de tablas que proporcionaron datos de n (%), en el caso de variables nominales, y en el caso de variables cuantitativas con datos de media aritmética, y datos mínimo y máximo. Los resultados fueron presentados utilizando gráficas, tablas, e imágenes, entre otros.

HALLAZGOS

En el periodo de julio 2015- abril 2016 en el Hospital General de Pachuca se valoraron 34 pacientes que cumplieron con los criterios de Begaud para reacción cutánea adversa a fármacos. De los 34 pacientes afectados 17 (50%) eran mujeres y 17 (50%) hombres con una proporción 1:1. (Grafica 1). No hubo predominio etario las reacciones ocurrieron en pacientes de 18 a 82 años de edad el promedio fue de 42.6 años.(Grafica 2).El porcentaje de pacientes que presentaban enfermedades subyacentes fue del 79.4%. Las comorbilidades asociadas con los casos fueron: DT2 Y HAS 33.3%, epilepsia 25.9%, reumatológicas (LEG, AR, STILL) 14.8%, hemato-oncologicas (LLA, MELANOMA) 11.1%, VIH 11.1%, otras 4.3%. (Grafica 3). Los fármacos por orden de frecuencia implicados fueron: ceftriaxona 14.7%, carbamacepina 11.7%, fenitoina 8.8%, metronidazol 8.8%, vancomicina 8.8%, valproato de magnesio 5.5%, trimetropim sulfametoxazol 5.5%, piroxicam 5.5%, indometacina 5.5%, amoxicilina 2.9%, levofloxacino 2.9%, meropenem 2.9%, sulfazalacina 2.9%,tramadol 2.9% metoclopramida 2.9%, risperidona 2.9%, alopurinol 2.9%(Grafico 4). Por grupo de fármacos los más frecuentes fueron: antibióticos 49.4%, anticomiciales 26% y antiinflamatorios no esteroideos 13.9%.(Grafico 5). Las reacciones cutáneas diagnosticadas fueron: exantema morbiliforme 58.8%, angioedema y urticaria 11.7%, DRESS 8.8%, necrolisis epidérmica tóxica 5.8%, eritema pigmentado fijo 5.8%, Steven Johnson 2.9%, eritema multiforme 2.9%, alopecia 2.9%.(Grafica 6).

Hubo casos poco frecuentes como un caso de eritema pigmentado fijo diseminado asociado a metronidazol (FIGURA 2 Y 3) y un eritema multiforme asociado a fenitoina.

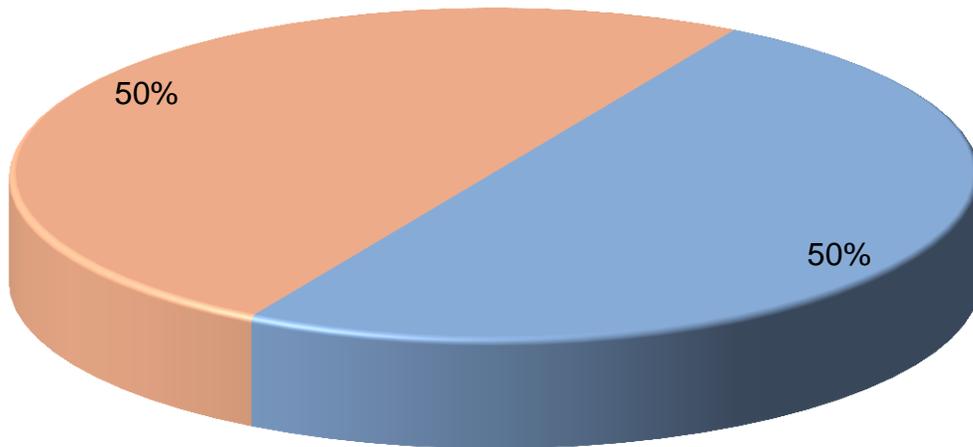
Se presentaron seis casos graves tres síndromes de hipersensibilidad (FIGURAS 4 Y 5) , dos síndromes de Lyell (FIGURA 1) y un Steven Johnson (FIGURA 6 Y 7); no hubo mortalidad asociada a estos casos. Los medicamentos asociados con las reacciones graves fueron piroxicam se asoció a dos casos (33.3%), amoxicilina, alupurinol, fenitoina y carbamacepina.

Se tomaron 8 biopsias de los casos graves y en los que existía la duda en el diagnóstico clínico comprobándose correspondencia a reacción cutánea adversa a fármacos por hallazgos histopatológicos.

En el 64.7% de los pacientes la reacción cutánea adversa apareció en los primeros 5 días de haberse administrado el fármaco, pero hubo otras reacciones que se manifestaron hasta pasados 15 días de la administración principalmente las causadas por anticomiciales y AINE. (Grafica 7). El 8.8% de los pacientes tenían el antecedente de alergia a algún fármaco. El 5.8% de los pacientes se automedicaron con el fármaco causante de la reacción. El 52.9% de los casos implicados tenían polifarmacia. En el 52.9 % la vía administración del fármaco fue digestiva y 47% fue parenteral, en el 100% de los casos la dosis administrada fue la adecuada. En 6 de los casos (17.6%) la reacción cutánea adversa fue el motivo de ingreso, 22 de los casos ocurrieron durante la estancia intrahospitalaria (64.7%) con la siguiente distribución por servicios: medicina interna 72.7%, ginecología y obstetricia 13.6%, cirugía general 4.5%, traumatología y ortopedia 4.5%, urgencias 4.5%. En la consulta externa se reportaron 6 casos (17.6%) principalmente de los servicios de neurología (66.6%) y reumatología (33.3%). (Grafica 8 y 9)

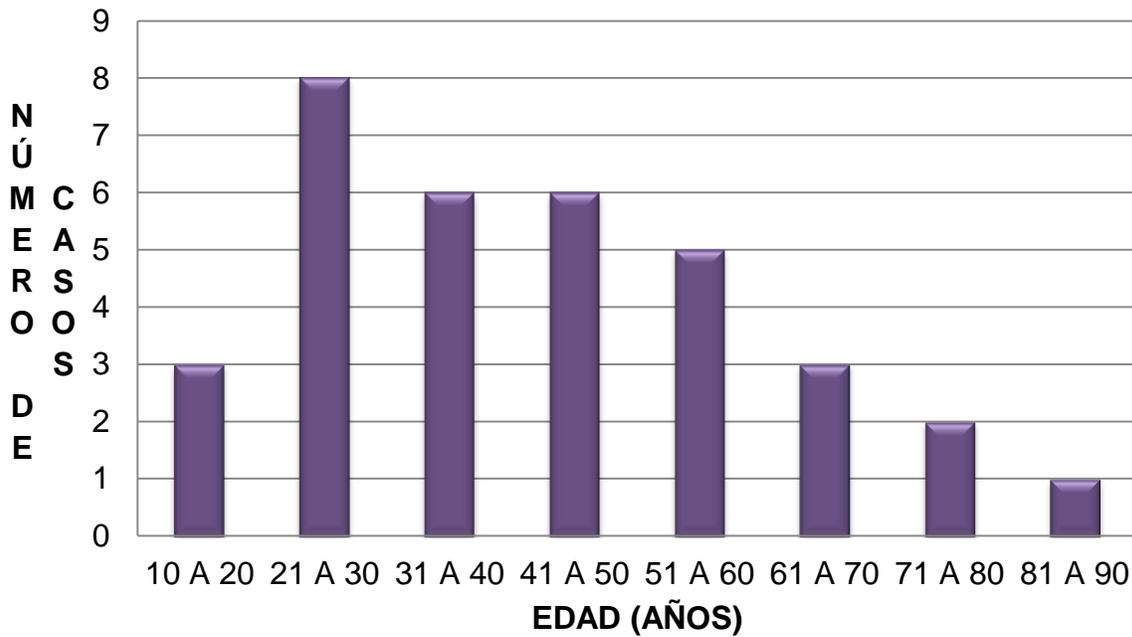
GRÁFICA 1. PROPORCIÓN DE REACCIONES CUTÁNEAS ADVERSAS A FARMACOS AFECTADA POR SEXO

■ HOMBRES ■ MUJERES



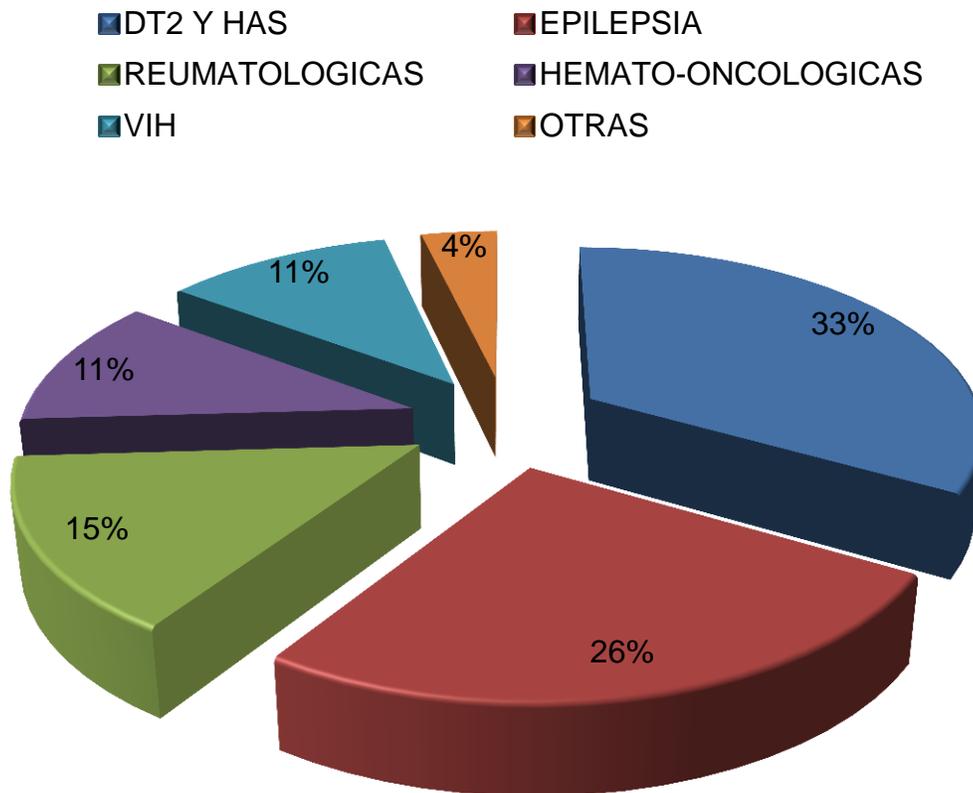
FUENTE: Instrumento de recolección de datos.

GRÁFICA 2. GRUPOS ETARIOS AFECTADOS POR DERMATOSIS MEDICAMENTOSAS



FUENTE: Instrumento de recolección de datos.

GRÁFICA 3. COMORBILIDADES ASOCIADAS A REACCIONES CUTÁNEAS ADVERSAS A FÁRMACOS

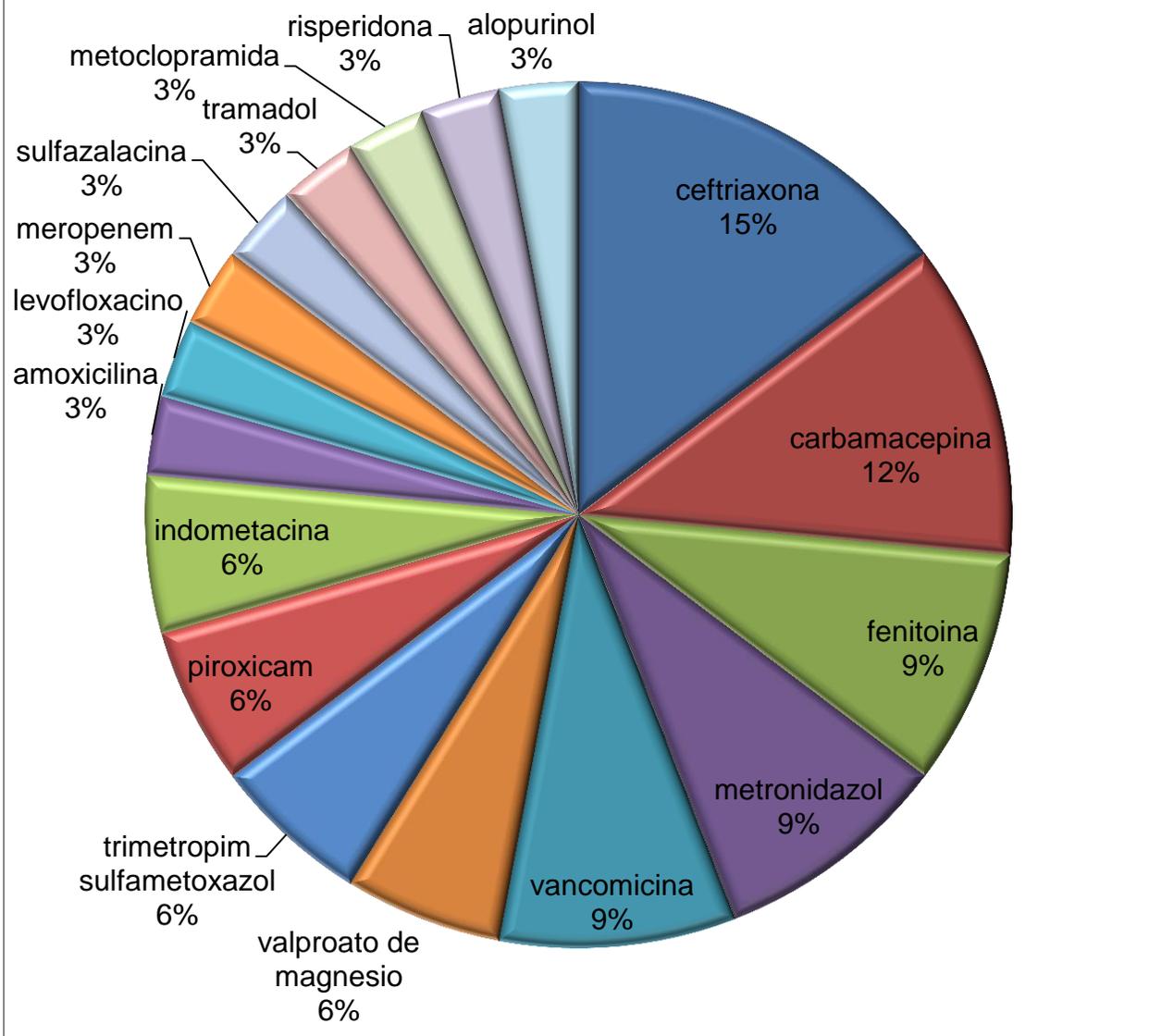


FUENTE: Instrumento de recolección de datos.

TABLA 1. COMORBILIDADES ASOCIADAS		
	N° de casos	Porcentaje
DT2 Y HAS	9	33.33%
EPILEPSIA	7	25.93%
ARTRITIS REUMATOIDE, LUPUS ERITEMATOSO GENERALIZADO, ENFERMEDAD DE STILL	4	14.81%
LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA, MELANOMA METASTASICO	3	11.11%
VIH	3	11.11%
OTRAS	1	3.70%

FUENTE: Instrumento de recolección de datos.

GRAFICA 4. FÁRMACOS ASOCIADOS A REACCIONES CUTÁNEAS ADVERSAS

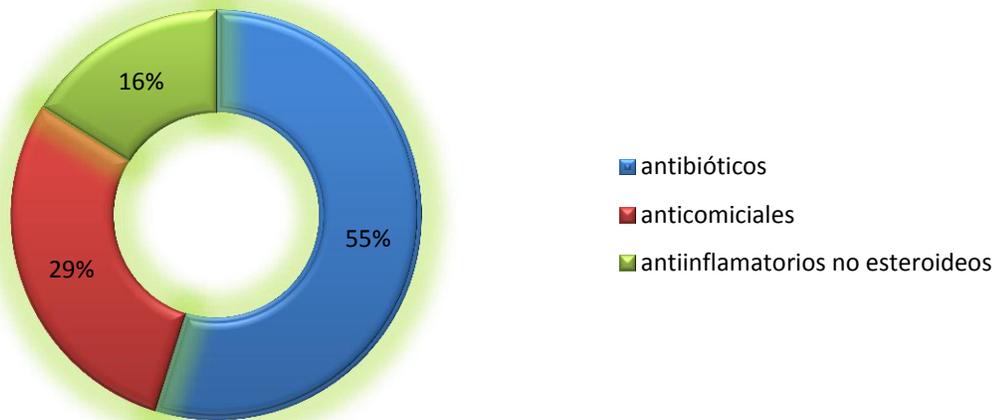


FUENTE: Instrumento de recolección de datos.

TABLA 2. GRUPOS DE FÁRMACOS IMPLICADOS CON MAS FRECUENCIA		
	N DE CASOS	PORCENTAJE
antibióticos	17	54.84%
anticomiales	9	29.03%
antiinflamatorios no esteroideos	5	16.13%
	31	100%

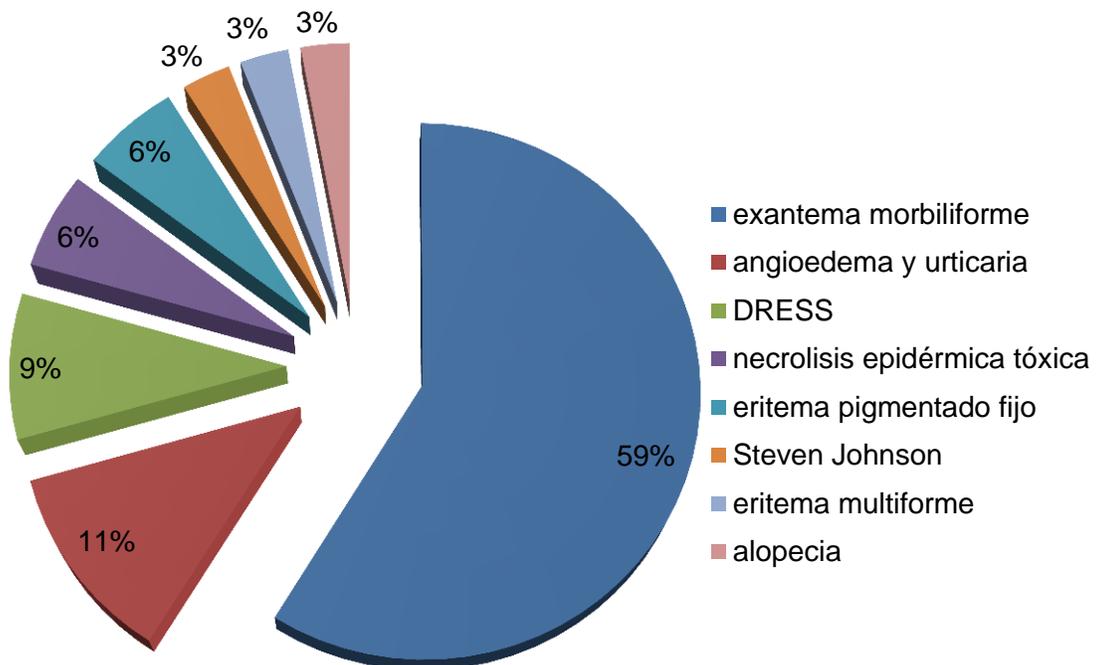
FUENTE: Instrumento de recolección de datos.

GRÁFICA 5. GRUPO DE FÁRMACOS IMPLICADOS CON MÁS FRECUENCIA EN REACCIONES ADVERSAS CUTÁNEAS

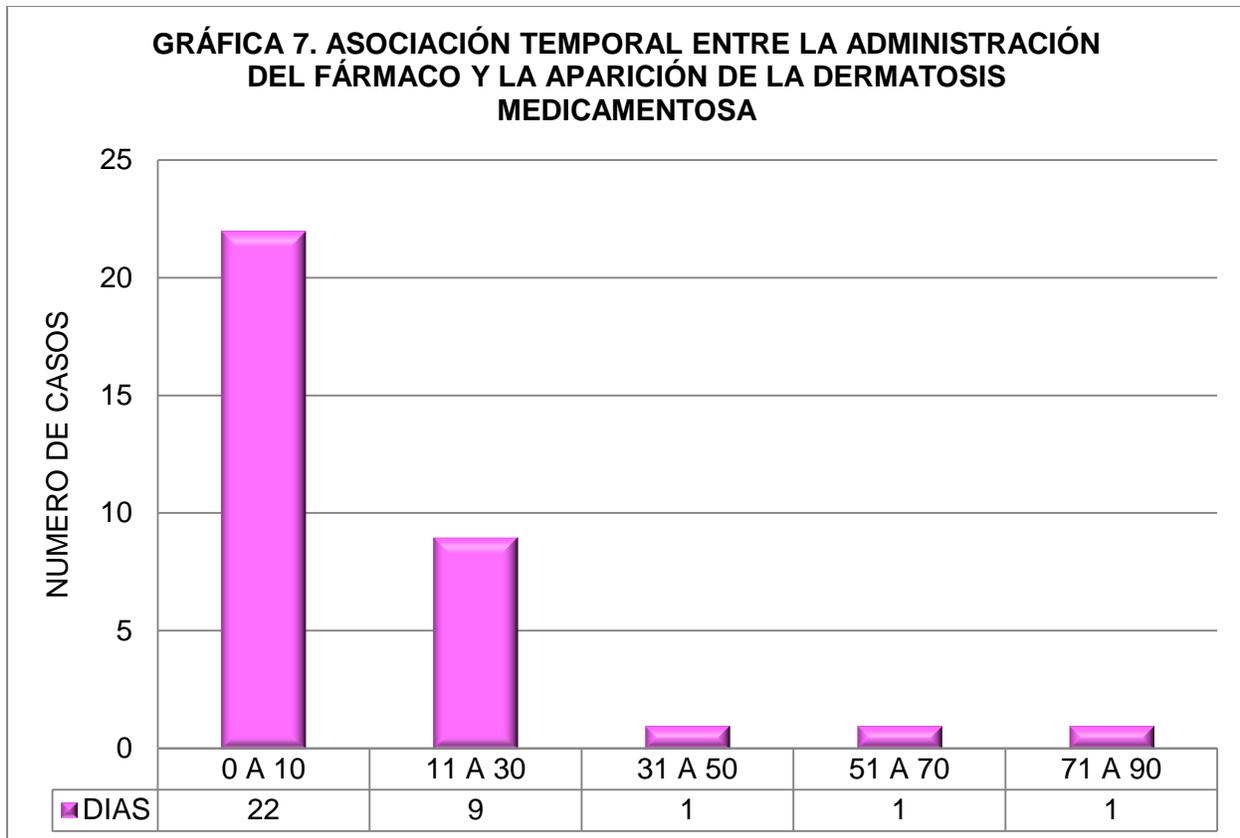


FUENTE: Instrumento de recolección de datos.

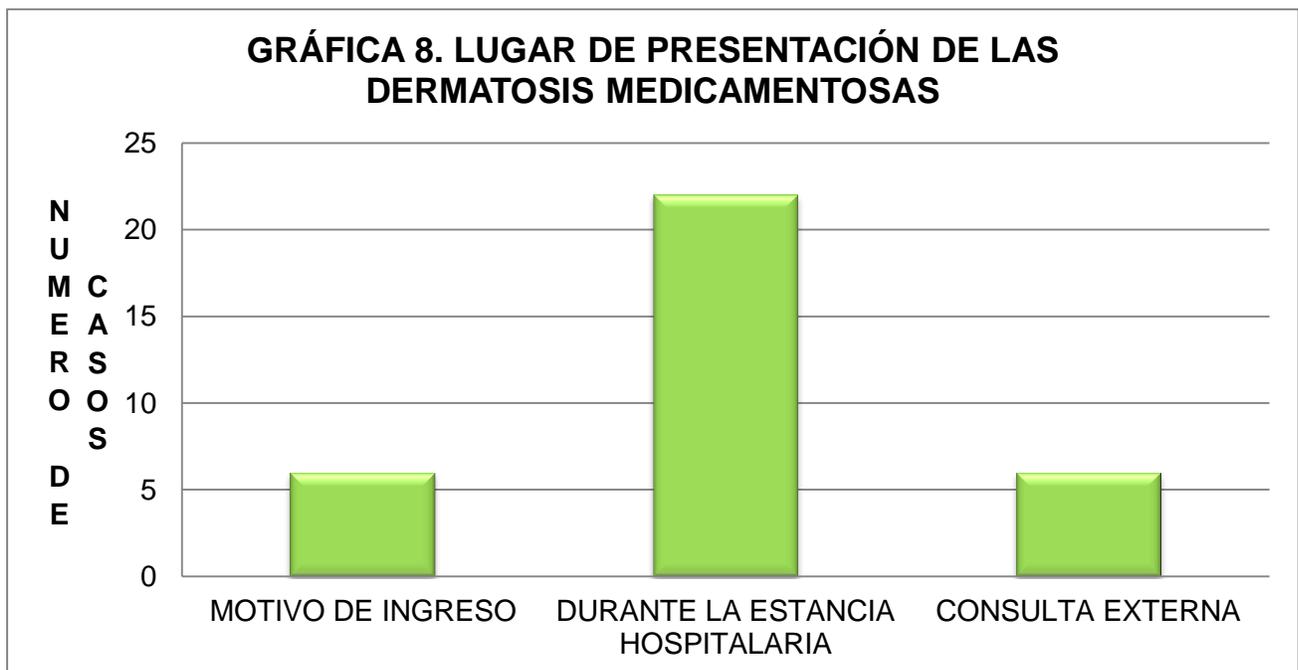
GRÁFICA 6. FARMACODERMIAS DIAGNOSTICADAS



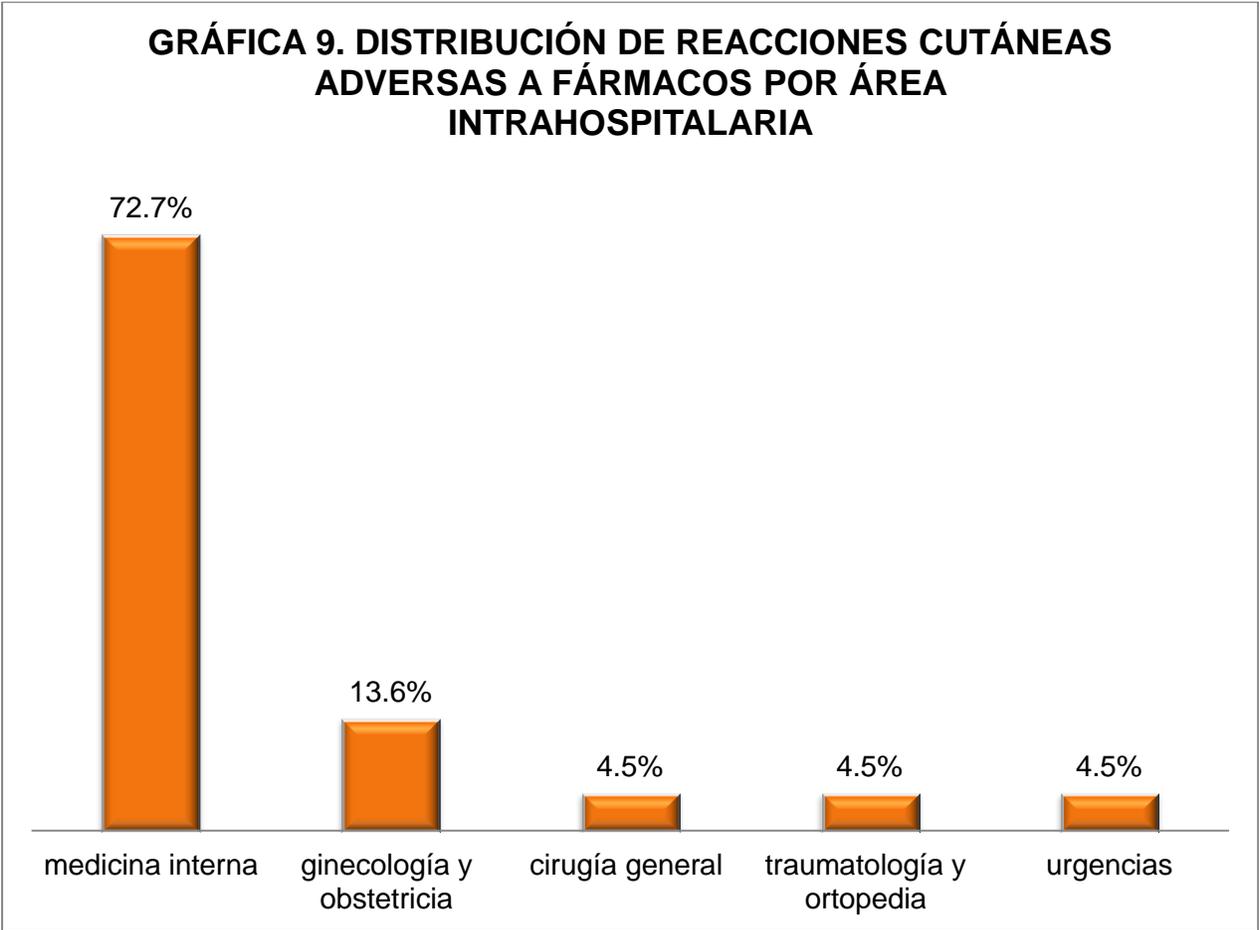
FUENTE: Instrumento de recolección de datos.



FUENTE: Instrumento de recolección de datos.



FUENTE: Instrumento de recolección de datos.



FUENTE: Instrumento de recolección de datos.

FIGURA 1



Paciente con Síndrome de Lyell (Necrosis epidérmica tóxica) donde se observa afectación de mucosa oral además de Nikolsky positivo en más del 30% de SCT.

FIGURA 2



Paciente con eritema pigmentado fijo diseminado causado por metronidazol se observa dermatosis diseminada a cara anterior de piernas y muslos además de palmas constituida por eritema violáceo.

FIGURA 3



FIGURA 4



Paciente con síndrome de DRESS asociado a alopurinol. Se observa dermatosis generalizada constituida por eritema maculo papular, no hay afección de mucosas. Con elevación de transaminasas además de eusinofilia y afección renal.

FIGURA 5



FIGURA 6



Paciente con síndrome de Stevens Johnson se observa dermatosis generalizada constituida por eritema maculo papular y vesículas con afección de mucosa oral se observan costras melicericas.

Las fotografías presentadas fueron tomadas de algunos casos de reacciones cutáneas adversas graves, previa autorización del paciente.

DISCUSIÓN

La piel es uno de los órganos más afectados por los medicamentos y es un sitio donde se manifiestan con frecuencia las reacciones adversas. ⁽³⁾ En nuestro hospital como en la mayoría de los hospitales del país no es la excepción se presentaron 34 casos en un periodo de 10 meses.

En el presente trabajo se identificaron las comorbilidades, factores de riesgo, grupos de fármacos con más frecuencia asociados a reacciones cutáneas adversas además del grupo etario, sexo y tipo de reacción cutánea adversa a fármacos más frecuentes entre otras características epidemiológicas importantes de la población adulta en general que acude al Hospital General de Pachuca.

Comparándose con la literatura nacional e internacional ^(23-26-28...) de igual forma las reacciones cutáneas adversas a fármacos en el Hospital General de Pachuca son más frecuentes en los pacientes con comorbilidades las cuales generan inmunocompromiso y en pacientes con polifarmacia. No existe diferencia en cuanto al género en la presentación de reacciones cutáneas adversas a fármacos. Las reacciones cutáneas adversas a fármacos pueden producirse a cualquier edad, ya sea en niños o en ancianos; sin embargo los adultos mayores de 31 años fueron los más afectados (23 casos) ya que generalmente consumen mayor cantidad de medicamentos debido a que padecen enfermedades concomitantes. En estos pacientes es complicado determinar el fármaco causante de la reacción debido a la ingestión de diversos fármacos y a la falta de un patrón específico de reacción para cada fármaco. La reacción cutánea adversa que se presenta más frecuentemente es el exantema maculo papular. Los grupos de fármacos que más se asocian a reacciones cutáneas adversas son los antibióticos, anticonvulsivos y AINE.

En contraste con la literatura; el porcentaje de reacciones cutáneas adversas a fármacos graves en este estudio fue alto con un 17.6% de los casos entre los que se incluyen síndrome de Lyell, Stevens Johnson y DRESS (Reacción a medicamentos con

eusinofilia y síntomas sistémicos) a pesar de esta situación la mortalidad de los pacientes fue nula, lo que habla de la eficacia en el tratamiento instaurado.

Se encontró que la mayor parte de las reacciones se manifestó en la primera semana en que el paciente consumía el fármaco, tal como se reporta en la bibliografía; en contraste, en un grupo de pacientes las reacciones aparecieron después de haber consumido el mismo medicamento durante más de un mes, tal como sucede con los anticonvulsivos. Es importante hacer notar que el antecedente de haber estado consumiendo un fármaco no excluye que se manifieste una reacción cutánea adversa posterior al consumo; incluso, que la reacción se manifieste meses más tarde.

CONCLUSIONES

En el Hospital General de Pachuca existen reacciones cutáneas adversas a fármacos que tienen lugar durante el ingreso de los pacientes así como otras que motivan su ingreso o prolongan la estancia intrahospitalaria pero que no son notificadas y que además no se constan en los informes de alta hospitalarios. Principalmente por la dificultad en el reconocimiento de las mismas por parte del médico debido a la gran diversidad clínica que presentan.

RECOMENDACIONES

- Desarrollar un sistema de Fármaco vigilancia hospitalaria con esto se lograra la detección de las diversas reacciones cutáneas adversas a fármacos así como establecer la incidencia, tipo de reacción y fármacos más frecuentemente asociados, factores de riesgo, establecer la mortalidad de las reacciones graves y así determinar la calidad del tratamiento empleado.
- Toda reacción grave a fármacos debe notificarse a un organismo regulador o compañías farmacéuticas ya que las reacciones graves son muy raras para detectarlas en estudios previos a la distribución comercial de un fármaco y por ello los informes espontáneos son de suma importancia para la identificación temprana de episodios inesperados letales.
- Nunca olvidar la recomendación para el uso futuro de fármacos ya que el objetivo en estos casos es evitar que reaparezca la dermatosis farmacológica y no poner en riesgo tratamientos futuros al “contraindicar” fármacos por lo demás útiles.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Bowman WC, Rand MJ. *Farmacología: Bases Bioquímicas y Patológicas. Aplicaciones Clínicas*. México D F: Interamericana; 1995
- 2.- OMS 1972. COMITE DE EXPERTOS. INTERNATIONAL DRUG MONITORING: the role of national centres. Technical report series n~ 498. Ginebra: organización mundial de la salud, 1972.
- 3.- Reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA* 1986;256(24):3358-3363
- 4.- Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug induced cutaneous reactions: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA* 1986;256: 3358-63
- 5.- Shehab N, Patel PR, Srinivasan A, Budnitz DS. Emergency department visits for antibiotic associated adverse events. *Clin Infect Dis* 2008;47:735-43
- 6.- Coopman SA, Johnson RA, Platt R, Stern RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med* 1993;328:1670-4.
- 7.- Eliasiewicz M, Flahault A, Roujeau JC, et al. Prospective evaluation of risk factors of cutaneous drug reactions to sulfonamides in patients with AIDS. *J Am Acad Dermatol* 2002;47:40-6.
- 8.- McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med* 2011;364:1134-43.
- 9.- Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:684-700.
- 10.- Chen YC, Chiu HC, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a retrospective study with 60 cases. *Arch Dermatol* 2010;146:1373-9
- 11.- Crowson AN, Brown TJ, Magro CM. Progress in the understanding of the pathology and pathogenesis of cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 407-428
- 12.- Shipley D, Ormerod AD. Drug-induced urticaria. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 151-158.
13. Grattan C, Powell S, Humphreys F. Management and diagnostic guidelines for urticaria and angioedema. *Br J Dermatol* 2001; 144: 708-714.
- 14.- Savin JA. Current causes of fixed drug eruption in the UK. *Br J Dermatol* 2001; 145: 667-668

- 15.- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1272–1285
- 16.- Becker DS. Toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998; 351: 1417–1420.
- 17.- Sullivan J, Shear N. The drug hypersensitivity syndrome. What is the pathogenesis? *Arch Dermatol* 2001;137:357-64.
- 18.- Bates DW, Spell N, Cullen DJ, et al. The costs of adverse drug events in hospitalized patients. Adverse Drug Events Prevention Study Group. *JAMA*. 1997;277(4):307- 311.
- 19.- Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200- 1205.
- 20.- Fattinger K, Roos M, Vergeres P, et al. Epidemiology of drug exposure and adverse drug reactions in two swiss departments of internal medicine. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;49(2):158-167.
21. Dormann H, Muth-Selbach U, Krebs S, et al. Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalisation: computerised monitoring versus stimulated spontaneous reporting. *Drug Safety*. 2000;22(2):161-168.
22. Runciman WB, Roughead EE, Semple SJ, Adams RJ. Adverse drug events and medication errors in Australia. *Int J Qual Health Care*. 2003;15 Suppl 1:i49-59.
23. Pirmohamed M, James S, Meakin S, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329(7456):15-
24. Thong BY, Leong KP, Tang CY, Chng HH. Drug allergy in a general hospital: Results of a novel prospective inpatient reporting system. *Ann Allerg Asthma Immunol*. 2003;90(3):342-347.
25. Park CS, Kim TB, Kim SL, et al. The use of an electronic medical record system for mandatory reporting of drug hypersensitivity reactions has been shown to improve the management of patients in the university hospital in Korea. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*. 2008;17(9):919-925.
- 26.- 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):1018-1022.
- 27.- Hernandez-Salazar A, Rosales SP, Rangel-Frausto S, Criollo E, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A prospective study in hospitalized patients. *Arch Med Res*. 2006;37(7):899-902.

- 28.- Amparo Hernández Salazar, Elisa Vega Memije, María Teresa Hojyo Tomoka Epidemiología de las reacciones cutáneas adversas a fármacos, en el Servicio de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González. *Dermatología Rev Mex* 2011;55(6):327-333
- 29.- Archivo Clínico Hospital General de Pachuca.
- 30.- Guía de farmacovigilancia para el reporte de sospecha de reacciones adversas. COFEPRIS
- 31.- Begaud Bernard, Critères d'imputabilité des accidents d'origine médicamenteuse. *Rev Prat* 2000;50:1803-1806.
- 32.- Sidoroff A, Dunant A, Viboud C, et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol.* 2007;157(5):989-996
- 33.- Serra-Baldrich E y Tribó Boixareu MJ. Pustulosis exantemática aguda generalizada. *Act Dermatol* 2009; 7: 511-515.
- 34.- Phillips E, Mallal S. Drug hypersensitivity in HIV. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 7: 324-30.
- 35.- Man CB, Kwan P, Baum L, Yu E, Lau KM, Cheng AS, Ng MH. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia* 2010; 48: 1015-8.
- 36.- Kim SH, Ye YM, Palikhe NS, Kim JE, Park HS. Genetic and ethnic risk factors associated with drug hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10: 280-90.
- 37.- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, Naldi L, Halevy S, Bouwes Bavinck JN, Sidoroff A, Schneck J, Roujeau JC, Flahault A. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 2009; 128: 35-44.
- 38.- Wetter DA, Camilleri MJ. Clinical, etiologic, and histopathologic features of Stevens-Johnson syndrome during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 2011; 85: 131-8.
- 39.- Martín Becerril-Ángeles, Adriana Aranda-Jan, Jesús Moreno-Quiróz Encuesta de reacciones adversas a medicamentos en pacientes hospitalizados *Rev Alergia Mex*, Vol. 58, Núm. 4, 2011
- 40.- Asawari raut, Atmaram pawar, Madhu pankaj, Priyanka srivastava, Aditya mishra Clinical pattern and severity of cutaneous adverse drug reactions. *Int J Pharm Pharm sci*, vol 5, suppl 2, 2013. 612-616

ANEXOS 1



FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS PARA SOSPECHA DE REACCIONES CUTÁNEAS ADVERSAS A FÁRMACOS

NOMBRE DEL PACIENTE	
SEXO	
EDAD	
PESO	
ESTATURA	
COMORBILIDADES	
ANTECEDENTES DE ALERGIA A FARMACOS	
INDICACIÓN MÉDICA PARA INICIO DE CONSUMO	
SUSTANCIA ACTIVA	
DOSIS CONSUMIDA	
FECHA DE INICIO DEL CONSUMO	
FECHA DE TERMINO DE CONSUMO	
INICIO DE MALESTAR	
MEDICAMENTOS UTILIZADOS PARA SINTOMATOLOGIA	
TIPO DE REACCIÓN ADVERSA	
DESCRIPCION DE DERMATOSIS	
METODO DE DIAGNÓSTICO	

OTROS MEDICAMENTOS ADMINISTRADOS JUNTO AL QUE SE ATRIBUYE LA RAM

30

NOMBRE	FECHA DE INICIO	FECHA DE TERMINO	VIA DE ADMINISTRACIÓN	MOTIVO DE PRESCRIPCIÓN

ANEXO 2



CONSENTIMIENTO INFORMADO EPIDEMIOLOGÍA DE LAS REACCIONES CUTÁNEAS ADVERSAS A FÁRMACOS EN EL HOSPITAL GENERAL DE PACHUCA

Propósito y procedimientos.

Este estudio pretende la descripción de las características epidemiológicas de las reacciones cutáneas adversas a fármacos en el Hospital General De Pachuca, lo cual puede interesar a las instituciones de salud y gobierno para la identificación y reporte de las múltiples RAMS cutáneas, y de esta manera evitar los factores de riesgo para su desarrollo. Este proyecto está siendo realizado por la médico residente de la especialidad de medicina interna Sarahí Solís Viveros bajo la estricta supervisión de la médico especialista en medicina interna y dermatología Marisol López Chávez que funge como asesor clínico y la Médico especialista en medicina interna Maricela Guevara Cabrera.

Mediante la identificación clínica de las lesiones dermatológicas y la aplicación de los criterios de Begaud que son tres: criterios cronológicos, criterios biológicos y clínicos y criterios de notoriedad se llegara al diagnóstico y se evaluaran las características epidemiológicas mediante el llenado del formato (anexo 1) contenido en este protocolo. Solo en caso de obtener una probabilidad alta según estos criterios de reacción cutánea adversa a fármacos y que no se tenga duda en la morfología clínicamente el tipo de reacción cutánea adversa se someterá a la realización de una biopsia cutánea la cual será evaluada por especialistas en anatomía patológica. La cual consiste en previo lavado y desinfección de la piel, colocar anestesia local y mediante un dispositivo conocido como punch el cual consta de un cilindro de 5mm obtener una pieza de piel, será fijada en formol y llevada al laboratorio de anatomía patológica.

Riesgos de estudio. Este procedimiento (biopsia cutánea) podría condicionarle: dolor, inflamación o infección del sitio de punción. De ser así se le proporcionara el tratamiento necesario. Este procedimiento no le generara un costo extra a los gastos de

su hospitalización. La información obtenida y su identidad solo será accesible para los investigadores.

Beneficios del estudio. Identificación de RAM cutánea y brindarle el tratamiento adecuado para la misma, la participación en este protocolo no le otorga un beneficio monetario.

Participación voluntaria. Se me ha comunicado que mi participación en este estudio es totalmente voluntaria y que de decidir no participar no se me excluye el derecho de mi atención médica. De igual forma si decido aceptar tengo el derecho de retirar mi consentimiento en cualquier momento del estudio sin que esto genere algún tipo de penalización.

Preguntas e información:

Para dudas acerca del estudio o mi consentimiento puedo comunicarme con:

Investigador: Sarahí Solís Viveros. Dirección en Colonia Céspedes calle Reforma 200.Pachuca Hidalgo. Móvil 4432147599. Correo electrónico: sarahi0407@hotmail.com

Institución donde se realizara el estudio: Hospital General de Pachuca ubicado en carretera Pachuca Tulancingo 101 col Ciudad de los niños CP 42090. Tel 0177142564

Asesor Clínico: Marisol López Chávez Dermatóloga carretera Pachuca Tulancingo 101 col Ciudad de los niños CP 42090. Tel 0177142564.

Asesor Universitario: Maricela Guevara Cabrera Médico Internista carretera Pachuca Tulancingo 101 col Ciudad de los niños CP 42090. Tel 0177142564.

Yo _____ de ___ años de edad ACEPTO Y AUTORIZO participar en el protocolo de estudio titulado “epidemiología de las reacciones cutáneas adversas a fármacos en el Hospital General de Pachuca” donde se me ha explicado los datos obtenidos serán conocidos única y exclusivamente por las personas implicadas en la investigación y solo en caso de ser indispensable para el diagnóstico se me realice el procedimiento médico- quirúrgico BIOPSIA cutánea en sacabocado. Se me

ha informado y comprendido sobre los riesgos que esto implica dentro de los que se incluyen: Dolor e inflamación local e infección de sitio quirúrgico.

FIRMA Y NOMBRE COMPLETO DEL PACIENTE

FIRMA Y NOMBRE COMPLETO DEL TESTIGO

FIRMA Y NOMBRE COMPLETO DEL MÉDICO INVESTIGADOR

ANEXO 3



SOLICITUD DE APOYO

DR ERICK AGUILAR NERI
ANATOMOPATOLOGO

ENCARGADO DEL LABORATORIO DE ANATOMIA PATOLOGICA DEL HOSPITAL
GENERAL DE PACHUCA, HIDALGO

PRESENTE

Mediante la presente solicito a usted su colaboración para el estudio anatomopatológico de las biopsias cutáneas que se realizaran durante el estudio titulado Epidemiología de las reacciones cutáneas adversas a fármacos en el Hospital General de Pachuca, Hidalgo, durante el periodo comprendido entre julio 2015 y abril 2016 , esperando contar con su valioso apoyo me despido de usted enviándole un cordial saludo.

ATENTAMENTE

DRA. SARAHI SOLIS VIVEROS
MÉDICO RESIDENTE DE MEDICINA INTERNA

DRA MARISOL LÓPEZ CHÁVEZ
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA Y DERMATOLOGIA
ASESOR CLÍNICO

