

ARTÍCULO ORIGINAL

Principales aspectos clínicos y epidemiológicos en pacientes con dermatopatías por medicamentos

Main clinical and epidemiological aspects in patient with dermopathies due to drugs

MsC. Natacha López Pupo, MsC. María Elena Tablada Robinet, MsC. Adelina Baltazar Green, MsC. Ana Lucia Jacas Portuondo y MsC. Olga Lidia Tassé Vidal

Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", Santiago de Cuba, Cuba

RESUMEN

Se realizó un estudio descriptivo y transversal de los 51 pacientes con dermatopatías por medicamentos, ingresados en el Servicio de Dermatología del Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago de Cuba, desde enero del 2011 hasta diciembre del 2012, para determinar las características clínicas y epidemiológicas de ellos. A tal fin se analizaron las variables: edad, sexo, cuadro clínico, fármacos ingeridos y vía de administración, persona que indicó el medicamento, entre otras. Las erupciones cutáneas por medicamentos se presentaron en una amplia variedad clínica, con predominio del eritema multiforme menor, el tratamiento fue indicado por facultativos en la mayoría de los casos, y entre los grupos de fármacos consumidos con más frecuencia figuraron los antimicrobianos y los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.

Palabras clave: erupción por medicamentos, reacciones adversas a fármacos, antimicrobianos, analgésicos antiinflamatorios no esteroideos, Servicio de Dermatología.

ABSTRACT

A descriptive, cross sectional and prospective study of the 51 patients with dermopathies due to drugs, admitted to the Dermatology Service of "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" Teaching General Hospital in Santiago de Cuba was carried out from January, 2011 to December, 2012, to determine the clinical and epidemiological characteristics of them. For this purpose, the variables age, sex, clinical pattern, ingested drugs and administration route, person who indicated the drug, among others, were analyzed. The skin eruptions due to drugs were presented in a wide clinical variety, with prevalence of the minor multiform erythema, the treatment was indicated by doctors in most of the cases, and among the groups of consumed drugs with more frequency there were the antimicrobians and the non steroids analgesic anti-inflammatory drugs.

Key words: eruptions due to drugs, adverse reactions to drugs, antimicrobians, non steroid analgesic anti-inflammatory drugs, Dermatology Service.

INTRODUCCIÓN

Según se ha planteado,^{1,2} la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido la reacción adversa a medicamentos (RAM) como todo efecto no intentado o no deseado

resultante de la administración de una droga o un medicamento con fines de diagnóstico, profilaxis o tratamiento, a las dosis normalmente usadas en el ser humano.

Por otra parte, las erupciones cutáneas por medicamentos son aquellas RAM que se manifiestan fundamentalmente en la piel, las mucosas o las faneras,¹ las cuales constituyen un motivo de asistencia frecuente a la consulta de Dermatología, con cada vez mayor número de diferencias en su presentación clínica, lo que representa muchas veces un acertijo para el especialista.

Se ha estimado que una de cada 40 a 50 consultas en cuerpos de guardia es motivada por un problema de este tipo.³

Las reacciones adversas a medicamentos pueden ser provocadas por mecanismos inmunológicos y no inmunológicos; los primeros, conforme a la clasificación de Gell y Coombs, van desde la reacción de hipersensibilidad de tipo I a la de tipo IV, y los no inmunológicos incluyen la sobredosis, la toxicidad acumulativa, las alteraciones ecológicas, las interacciones con otras drogas y la activación directa de células cebadas y complemento. Existen otros mecanismos desconocidos, como las reacciones idiosincrásicas, que dependerían de la variabilidad genética del metabolismo individual.⁴

En la mayoría de los afectados con dermatopatías ocasionadas por fármacos se realiza un diagnóstico de probabilidad, rara vez de certeza.⁵ Casi la generalidad de los afectados evoluciona satisfactoriamente; sin embargo, algunas de las reacciones pueden ser fatales. El reconocimiento rápido de las reacciones graves, la supresión de los medicamentos y las intervenciones terapéuticas adecuadas minimizan las repercusiones de tales efectos secundarios.

Debido a la frecuencia con que se presentan las erupciones cutáneas medicamentosas, se decidió determinar las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con erupciones por medicamentos, atendidos en un bienio en el Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago de Cuba.

MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y transversal de los 51 pacientes con diagnóstico de dermatopatías por medicamentos, ingresados en el Servicio de Dermatología del Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" de Santiago de Cuba, desde enero del 2011 hasta diciembre del 2012.

Los datos se obtuvieron del registro de reacciones adversas a medicamentos que se lleva en dicho Servicio, así como de las historias clínicas de los afectados, con el previo consentimiento de ellos, luego de explicarles la confidencialidad de la información.

Todos los casos fueron notificados al Departamento de Farmacoepidemiología de la institución hospitalaria. Para clasificar la gravedad de la erupción cutánea por medicamentos se utilizó la definición de la OMS,⁶ en la que se consideran graves aquellas reacciones que provocan la muerte, prolongan la estadía hospitalaria, determinan discapacidad significativa o ponen en peligro la vida. No se tuvo en cuenta el criterio de hospitalización para considerarla grave.

La información fue procesada estadísticamente y como medida resumen se utilizó el porcentaje.

RESULTADOS

Las dermatopatías por medicamentos predominaron en el sexo femenino, con 29 pacientes (57,0 %), y en el grupo etario de 20-29 años (27,4 %).

Teniendo en cuenta el área de afectación de la superficie cutánea, 84,3 % de los pacientes presentaron lesiones diseminadas y 7,8 %, generalizadas. En la tabla se muestra que el cuadro clínico de mayor frecuencia fue el eritema multiforme menor (figura 1), con 27,5 %, seguido del eritema fijo medicamentoso, con 17,6 %, y la erupción morbiliforme, con 15,7 % (figura 2).

Tabla. Cuadro clínico de las dermatopatías según número de pacientes y fármacos ingeridos

Cuadro clínico	No. de pacientes	Fármacos ingeridos
Eritema multiforme menor	14	Ibuprofeno, dipirona, piroxicam, alopurinol, ciprofloxacino, cotrimoxazol, salazosulfapiridina
Eritema fijo medicamentoso	9	Cotrimoxazol, metronidazol, alopurinol, metocarbamol, dipirona, clordiazepóxido
Reacción morbiliforme	8	Ibuprofeno, azitromicina, carbamacepina, ciprofloxacina, oxacillin, amoxicilina
Eritema multiforme mayor	6	Carbamacepina, Fansidar®, salazosulfapiridina, colchicina, eritromicina
Urticaria	4	Penicilina, cefotaxima, dipirona
Reacción vesicoampollar	3	Captopril, tetraciclina
Vasculitis	2	Cotrimoxazol
Eritema nudoso	2	Dipirona, naproxeno
Fotosensibilidad	1	Piroxicam, metocarbamol
Necrosis tóxica epidérmica	1	Penicilina
Eritrodermia	1	Alopurinol



Fig. 1. Eritema multiforme menor por dipirona



Fig. 2. Erupción morbiliforme por dipirona

De las erupciones por medicamentos, 55,0 % fueron ocasionadas por antimicrobianos, con mayor empleo del grupo de las sulfonamidas, seguido de las penicilinas, el metronidazol y las quinolonas. También sobresalieron los analgésicos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), con 19,6 %, los cuales figuraron entre los más consumidos sin prescripción médica.

En 88,2 % de los pacientes los fármacos fueron administrados por vía oral. En relación con el tiempo transcurrido entre la ingestión del medicamento y la presentación de las manifestaciones clínicas, 51,0 % refirió que las observaron en las primeras 72 horas; estas guardaron relación con los grupos farmacológicos de antimicrobianos y analgésicos. Los pacientes que presentaron la reacción luego de un período más prolongado, habían consumido Fansidar®, carbamacepina o alopurinol, y los síntomas aparecieron de los 15 a 60 días de estar ingiriéndolos o de haberlo hecho. Por su parte, 21,6 % de los afectados tomaban 2 o más medicamentos en el momento de la reacción.

Las reacciones graves se manifestaron en 15,7 % de los integrantes de la casuística, y entre ellos, uno presentó necrólisis tóxica epidérmica que le produjo la muerte; a excepción de este caso, todos los pacientes evolucionaron satisfactoriamente.

Al indagar quién había indicado el fármaco, 66,6 % refirió que un facultativo, aunque un porcentaje nada insignificante (28,6 %) se automedicó.

DISCUSIÓN

A pesar de existir ciertos grupos de pacientes con riesgo aumentado de que se desarrollara una RAM, como aquellos polimedicados, los de edad avanzada, las personas inmunodeprimidas y las que se automedican,⁷ en este estudio existió un leve predominio de las erupciones por medicamentos en pacientes jóvenes en las edades de 20-29 años, aunque no existió una diferencia significativa respecto a los grupos etarios, lo que demuestra que las reacciones adversas a medicamentos se pueden presentar a cualquier edad. Otros autores⁸ plantean que las mujeres son más sensibles a mostrar una reacción medicamentosa con mayor frecuencia; con el dato anterior coincidió lo obtenido en esta investigación.

En la bibliografía^{4,7,9-11} sobre el tema se informan como reacciones cutáneas más comunes los exantemas, con 46 %; la urticaria, con 23 %; las erupciones fijas, 10 %; el eritema multiforme, con 5,4 %, y otras formas, menos de 5 %.

Los antimicrobianos, y entre ellos las sulfonamidas, fueron los fármacos más involucrados en las erupciones por medicamentos, en este estudio, sin un cuadro clínico específico, pues se manifestaron de forma muy variada, lo cual lleva a considerar que ante todo paciente que presente una erupción cutánea durante la administración de un antibiótico, o poco tiempo después de esta, se debe sospechar una reacción medicamentosa; por ello es necesario continuar insistiendo en la toma de estrategias para un uso racional de los antimicrobianos.

Por otra parte, las reacciones cutáneas más frecuentemente ocasionadas por los AINE, en orden descendente de frecuencia, son: urticaria y angioedema, erupciones fijas por drogas, eritema multiforme y síndrome de Stevens-Johnson.¹² Los fármacos hipouricemiantes ocuparon el tercer lugar en los grupos de medicamentos más relacionados con las erupciones cutáneas. De hecho, se ha referido¹³ que las reacciones cutáneas constituyen el efecto adverso más usual del alopurinol, y que la latencia entre

la exposición y la aparición de la RAM suele ser prolongada; esto exige mantener la vigilancia activa, por parte del facultativo, en los casos en que sea indicado el fármaco.

Las reacciones más graves fueron causadas por los antimicrobianos penicilina, cotrimoxazol (figura 3A-B) y Fansidar® -- este último es un antipalúdico que en su composición contiene sulfa --, los hipouricemiantes alopurinol y colchicina, y el anticonvulsivante carbamacepina. Esta observación también coincide con lo referido en otro estudio efectuado en Malasia.¹⁴ Las erupciones cutáneas graves no fueron predominantes, pero sí pusieron en peligro la vida de los pacientes y, lamentablemente, falleció uno de ellos debido a una necrólisis tóxica epidérmica -- cuadro clínico muy grave de alta mortalidad en el mundo --.



Fig. 3. A) Vasculitis por cotrimoxazol, B) Eritema multiforme mayor por cotrimoxazol

Se señala que la mayoría de las reacciones adversas a los fármacos se presentan luego de una o 2 semanas del inicio de la terapia.^{8,15} La sucesión de los episodios depende del mecanismo envuelto en la reacción. En el caso de las reacciones mediadas inmunológicamente, se requiere un período de sensibilización previo,^{15,16} aunque con frecuencia una exposición sensibilizante anterior puede haber sido clínicamente inaparente. Típicamente las reacciones cutáneas por anticonvulsivantes, como la carbamacepina, la oxcarbacepina, la difenilhidantoína, el fenobarbital y el ácido valproico, entre otros, se desarrollan entre 3 semanas a 3 meses después de iniciada la terapia.¹⁷

De igual manera, la latencia entre la exposición al medicamento y la aparición de la RAM es otro hecho relevante, puesto que comúnmente en la consulta médica general no se sospecha una erupción cutánea por medicamentos en pacientes que han recibido el tratamiento por varios días o con anterioridad.¹⁸

Respecto a la terapia, en estos casos la prevención continúa siendo lo más importante,^{19,20} además de la autopreparación del personal médico en relación con la farmacología, el uso del fármaco más conocido y con menor potencial tóxico, el cuidado con los pacientes que presentan algún factor de riesgo, y la investigación del antecedente de reacciones a medicamentos antes de indicar alguno, pues en ocasiones puede tratarse de pacientes con alergia a otras medicinas pertenecientes al mismo grupo farmacológico. Igualmente se debe mantener una activa divulgación y educación a los pobladores, para evitar la automedicación.

Las erupciones cutáneas por medicamentos se observan con frecuencia en la práctica médica diaria y un número importante de pacientes requiere hospitalización. La variabilidad en la presentación clínica puede llevar a confundir con otras afecciones, por

lo que el interrogatorio a todo paciente con estas lesiones en la piel debe ser minucioso, y siempre se debe indagar si ha consumido o está consumiendo algún fármaco.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rondón Lugo AJ. Temas dermatológicos: pautas diagnósticas y terapéuticas. Caracas: Editorial Feimpress; 2001. p. 277-88.
2. Ruiz I, Pinilla E. La piel y los efectos adversos de los medicamentos. Aspectos generales de farmacovigilancia. Rev Chil Dermatol. 2007; 13(2): 119-24.
3. Phillips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions. JAMA. 2001; 286(18): 2270-9.
4. Christel Bolte M. Reacciones adversas a medicamentos en Dermatología. Revista Médica CLC. 2002 [citado 19 Mar 2013]; 13(3). Disponible en: http://www.clc.cl/Dev_CLC/media/Imagenes/PDF%20revista%20m%C3%A9dica/2002/3%20julio/ReaccionesAdversas-5.pdf
5. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981; 30(2): 239-45.
6. Organización Mundial de la Salud. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. Ginebra: OMS; 2004.
7. Manssur J, Díaz Almeida J, Cortés M. Dermatología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2002. p. 90-4.
8. Castagnino JP, Musella RM, Palmero D. Síndrome DRESS inducido por fármacos antituberculosos. Rev Am Med Respir. 2011; 11(3): 141-6.
9. Flórez J. Farmacología humana. 3 ed. Barcelona: Masson; 1997.
10. Fernández Hernández-Baquero G. Dermatología. La Habana: Editorial Científico-Técnica; 1986. p. 21-389.
11. Fitzpatrick TB. Dermatología en medicina general. 6 ed. México, D.F.: Editorial Médica Panamericana; 2005. p. 832-51.
12. Figueras A, Capella D, Castel JM, Laorte JR. Spontaneous reporting of adverse drug reactions to non-steroidal anti-inflammatory drugs. A report from the Spanish System of Pharmacovigilance, including an early analysis of topical and enteric-coated formulations. Eur J Clin Pharmacol. 1994; 47(4): 297-303.
13. Giachetto G, Danza A, Lucas L, Cristiani F, Cuñetti L, Vázquez X, et al. Hospitalizaciones por reacciones adversas a medicamentos y abandono del tratamiento farmacológico en el hospital universitario. Rev Med Urug. 2008; 24(2): 102-8.

14. Ding WY, Lee CK, Choon SE. Cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia. *Int J Dermatol*. 2010; 49(7): 834-41.
15. Bobadilla González P, Prados Castaño MJ. Manual de alergia a medicamentos para profesionales de atención primaria. Badajoz: Laboratorios Menarini; 2007. p. 34-6.
16. Puche Cañas E, Luna del Castillo JD. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes que acudieron a un hospital general: un meta-análisis de resultados. *An Med Interna (Madrid)*. 2007; 24(12): 574-8.
17. Estrella V, Baroni E, Leroux MB, Sánchez A, Bergero A, Fernández Bussy R. Síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes (SHA). *Rev Argent Dermatol*. 2007 [citado 24 Mar 2013]; 8(1). Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1851-300X2007000100005
18. Danza A, López M, Vola M, Álvarez-Rocha A. Reacciones adversas cutáneas a medicamentos. Vigilancia durante un año en un Hospital Universitario. Uruguay 2008-2009. *Rev Med Chile*. 2010; 138(11): 1403-9.
19. Narbona B, Moreno M, Díaz M. Síndrome de hipersensibilidad a drogas. *Dermatología Argentina*. 2005; 11(3): 211.
20. Posadas SJ, Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions- new concepts. *Clin Exp Allergy*. 2007; 37(7): 989-99.

Recibido: 4 de septiembre de 2013.

Aprobado: 16 de noviembre de 2013.

Natacha López Pupo. Hospital General Docente "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso", avenida Cebreco, km 1½, reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: natachalp@hospclin.scu.sld.cu