

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

**“FARMACODERMIAS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS”**

**Estudio retrospectivo realizado en pacientes adultos hospitalizados  
en el servicio de medicina interna del hospital de Enfermedad Común  
del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social –IGSS-**

**enero 2002 - marzo 2015**

Tesis

Presentada a la Honorable Junta Directiva  
de la Facultad de Ciencias Médicas de la  
Universidad de San Carlos de Guatemala

**Mónica Vanessa Vásquez Acajabón**

**Médico y Cirujano**

Guatemala, agosto de 2015

El infrascrito Decano de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala hace constar que:

La estudiante:

Mónica Vanessa Vásquez Acajabón 200917782

cumplió con los requisitos solicitados por esta Facultad previo a optar al Título de Médico y Cirujano en el grado de Licenciatura, y habiendo presentado el trabajo de graduación titulado:

"FARMACODERMIAS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS"

Estudio retrospectivo realizado en pacientes adultos hospitalizados en el servicio de medicina interna del hospital de Enfermedad Común del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS-

enero 2002 - marzo 2015

Trabajo asesorado por la Dra. Patricia Elizabeth Chang y revisado por la Dra. Ana Eugenia Palencia, quienes avalan y firman conformes. Por lo anterior, se emite, firma y sella la presente:

ORDEN DE IMPRESIÓN

En la Ciudad de Guatemala a los diez y ocho días de agosto del dos mil quince.

DR. MARIO HERRERA CASTELLANOS  
DECANO



El infrascrito Coordinador de la Coordinación de Trabajos de Graduación de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala, hace constar que la estudiante:

Mónica Vanessa Vásquez Acajabón 200917782

Presentó el trabajo de graduación titulado:

"FARMACODERMIAS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS"

Estudio retrospectivo realizado en pacientes adultos hospitalizados en el servicio de medicina interna del hospital de Enfermedad Común del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS-

enero 2002 - marzo 2015

El cual ha sido revisado por la Dra. Ana Liss Perdomo y, al establecer que cumple con los requisitos exigidos por esta Coordinación, se les autoriza continuar con los trámites correspondientes para someterse al Examen General Público. Dado en la Ciudad de Guatemala el diez yocho de agosto del dos mil quince.

"ID Y ENSEÑAD A TODOS"

  
Dr. César Oswaldo García García  
Coordinador

 **USAC**  
TRICENTENARIA  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Facultad de Ciencias Médicas  
Coordinación de Trabajos de Graduación  
COORDINADOR

Guatemala, 18 de agosto del 2015

Doctor  
César Oswaldo García García  
Coordinación de Trabajos de Graduación  
Facultad de Ciencias Médicas  
Universidad de San Carlos de Guatemala  
Presente

Dr. García:

Le informamos que la estudiante abajo firmante:

Mónica Vanessa Vásquez Acajábón



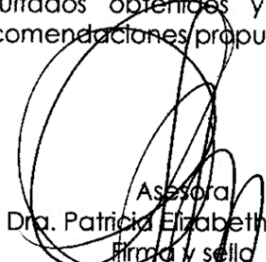
Presentó el informe final del Trabajo de Graduación titulado:

"FARMACODERMIAS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS"

Estudio retrospectivo realizado en pacientes adultos hospitalizados  
en el servicio de medicina interna del hospital de Enfermedad Común  
del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social -IGSS-

enero 2002 - marzo 2015

Del cual como asesora y revisora nos responsabilizamos por la metodología, confiabilidad y validez de los datos, así como de los resultados obtenidos y de la pertinencia de las conclusiones y recomendaciones propuestas.



Asesora  
Dra. Patricia Elizabeth Chang  
Firma y sello

Dra. Patricia Elizabeth  
Chang Why de Chang  
Dermatólogo  
Ccl. 2,622



Revisora  
Dra. Ana Eugenia Palencia  
Firma y sello  
Reg. de personal

***De la responsabilidad del trabajo de graduación:***

El autor o autores es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresadas en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y para la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad, de la Universidad y otras instancias competentes.

## DEDICATORIA

A Dios,

“La voz interior me dice que siga combatiendo contra el mundo entero, aunque me encuentre solo. Me dice que no tema a este mundo sino que avance llevando en mí nada más que el temor a Dios”. Mahatma Gandhi.

A mi familia,

Mi más grande regalo de Dios. Mi mamá, Mónica Isabel Acajabón Juarros, por ser mi primera maestra, mi consejera, mi amiga, mi inspiración, el amor de mi vida. Mi hermana, Sandy Estefany Vásquez Juarros, mi querida amiga, mi compañera y cómplice, siempre estás en mi corazón. Mi padre Edgar René Vásquez Moya, quien me ha hecho fuerte, porque el amor no es aquel que persiste en la cercanía y facilidad de los hechos, sino en la distancia y en adversidad. Antonio Guerriero, quien me enseñó que la familia es amor, no es lazo de sangre.

A mis maestros,

“Los maestros inspiran, entretienen y acabas aprendiendo mucho de ellos aunque no te des cuenta”. Nicholas Sparks.

A mis maestros de vida, que me enseñaron valores, me inspiraron a soñar, que creyeron en mí más de lo que yo siempre creí de mí. A mis catedráticos que inculcan ciencia, arte, amor por el aprendizaje y curiosidad por el conocimiento. A mis maestros amigos, que siempre están presentes cuando menos lo esperas, amistades que han sido forjadas en la adversidad y el tiempo. También a esos maestros, que son ángeles fugaces en momentos desesperados, luz en momentos de oscuridad.

## RESUMEN

Las farmacodermias son las reacciones más frecuentes por fármacos, tienen gran variedad morfológica y su presentación puede variar de formas leves como dermatosis localizadas hasta formas sistémicas que suponen un riesgo para la vida del paciente.

**Objetivos:** Describir las farmacodermias en pacientes hospitalizados en el Hospital General de Enfermedad Común zona 9 del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, del periodo de enero de 2002 a marzo de 2015. **Población y Métodos:** Estudio retrospectivo descriptivo en el que se realizó una revisión sistemática de los libros de registro de la especialidad de dermatología, que incluyó a 419 pacientes. **Resultados:** De los pacientes, el 55% correspondió al sexo masculino. La prevalencia de farmacodermias en el sexo femenino fue de 0.28% y la del sexo masculino de 0.23%, con una edad media de 42 +/- 16 años. Las tasas de prevalencia por año tuvieron una variación en 12 años de estudio con un mínimo de 0.13% para el año 2012 y un pico máximo en el año 2008 de .041%. De los casos reportados, el 80% de reacciones fueron leves, siendo la más frecuente la erupción medicamentosa, seguido de exantema y reacción acneiforme. No se documentó el fármaco asociado en 305 pacientes (72.8%). De los 114 reportes de fármacos (27.2%), el grupo más frecuente fue de los antibióticos seguido de antiinflamatorios. **Conclusiones:** Las farmacodermias se presentan en el 0.25% de los pacientes hospitalizados, habiendo mayor riesgo en pacientes de edad comprendida entre la tercera y cuarta década de vida y en pacientes del sexo femenino. La mayor parte de farmacodermias son leves, siendo la más frecuente la erupción fija medicamentosa. Los fármacos mayormente asociados a farmacodermias son antibióticos (penicilinas y sulfas) seguido de antiinflamatorios, principalmente no esteroideos. En tres de cada cuatro pacientes no se pudo determinar el fármaco responsable de la farmacodermia.

**Palabras Clave:** Efectos colaterales y reacciones adversas relacionados con medicamentos, erupciones por medicamentos, farmacovigilancia.





## ÍNDICE

	Página
1. INTRODUCCIÓN .....	1
2. OBJETIVOS.....	3
2.1 Objetivo general .....	3
2.2 Objetivos específicos.....	3
3. MARCO TEÓRICO .....	5
3.1 Contextualización del área de estudio .....	5
3.2 Farmacovigilancia .....	5
3.3 Reacciones adversas a medicamentos .....	6
3.4 Dermatosis medicamentosas .....	7
3.4.1 Etiopatogenia.....	7
3.4.2 Manifestaciones clínicas .....	9
4. POBLACIÓN Y MÉTODOS.....	29
4.1 Tipo y diseño de investigación.....	29
4.2 Unidad de análisis .....	29
4.3 Población y muestra.....	29
4.3.1 Población o universo.....	29
4.3.2 Marco muestral .....	29
4.3.3 Muestra.....	29
4.4 Selección de los sujetos a estudio.....	29
4.4.1 Criterios de inclusión.....	29
4.4.2 Criterios de exclusión.....	29
4.5 Definición y operacionalización de variables .....	31
4.6 Técnicas, procedimientos e instrumentos.....	33
4.7 Procesamiento y análisis de datos .....	33

4.8 Alcances y límites de la investigación.....	34
4.9 Aspectos éticos de la investigación .....	35
4.9.1 Categoría de riesgo .....	35
5. RESULTADOS .....	37
6. DISCUSIÓN .....	43
7. CONCLUSIONES .....	45
8. RECOMENDACIONES .....	47
9. APORTES .....	49
10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	51
11. ANEXOS.....	57
Anexo 1 .....	57
Anexo 2.....	59
Anexo 3.....	60
Anexo 4.....	61
Anexo 5.....	62

## 1. INTRODUCCIÓN

Las reacciones medicamentosas se definen por la Organización Mundial de salud como “una respuesta nociva e indeseable que ocurre a dosis normalmente administradas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica”<sup>(1,2)</sup>. Las farmacodermias son las reacciones a fármacos más comunes, y se definen como dermatosis causadas por el efecto nocivo de sustancias, incluyendo los medicamentos que penetran en el organismo por diversas (exceptuando la tópica)<sup>(2)</sup>.

Por lo cual es importante determinar la frecuencia de las reacciones y efectos adversos de los medicamentos así como la gravedad de las mismas. Se deben identificar los grupos de riesgo en la población y los fármacos que con mayor frecuencia se ven involucrados o causan estas afecciones. De esta forma se realizará una adecuada supervisión y regulación de los medicamentos que circulan en el país, ya que si se observa una mayor cantidad, o severidad, de las reacciones asociadas a un fármaco, puede ser un indicador para realizar estudios de mayor profundidad en cuanto a los factores asociados a las reacciones que presentan estos pacientes y la causalidad de las mismas.

Se realizó un estudio descriptivo transversal y retrospectivo en el Hospital General de Enfermedad Común IGSS zona 9, con el objetivo de describir las farmacodermias de pacientes hospitalizados a partir de enero de 2002 a marzo de 2015. Por ser un estudio de prevalencia no existe una muestra, y se definieron criterios de inclusión para documentar los casos. Se procedió a revisar los registros de dermatología y tabular la información obtenida.

Con base en los datos obtenidos se calculó una prevalencia promedio por año de 2,57%. La mayor parte de los pacientes eran masculinos, menores de 50 años. Se observó que conforme ascendían en edad, la frecuencia de las toxicodermias va en disminución. La mayor parte de las reacciones fueron leves, y solamente el 6% fueron severas y comprometieron la vida de los pacientes. Pese a que solamente en el 26% de los casos se documentó el medicamento asociado, se logró determinar que el grupo más común de fármacos asociados es de los antibióticos, seguido por antiinflamatorios.



## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo general:**

Describir las farmacodermias en pacientes adultos hospitalizados en el Hospital General de Enfermedad Común del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, zona 9 durante el periodo de enero de 2002 a marzo de 2015.

### **2.2 Objetivos específicos:**

- 2.2.1 Cuantificar la prevalencia por año de farmacodermias en pacientes hospitalizados.
- 2.2.2 Cuantificar la frecuencia de las farmacodermias por sexo y edad.
- 2.2.3 Identificar cuáles son los fármacos que más frecuentemente se asocian a farmacodermias.
- 2.2.4 Enumerar la cantidad de fármacos que se asocian por cada reacción.



### **3. MARCO TEÓRICO**

#### **3.1 Contextualización del área de estudios**

##### **3.1.1 Hospital**

Es el hospital de mayor envergadura con el que cuenta el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social para brindar servicios médicos, también es el de mayor resolución a nivel institucional y el de mayor aceptación de referencias realizadas por otras unidades para la resolución y atención de casos médicos. Su mayor servicio lo presta a nivel de tratamiento de casos que requieren hospitalización médica, así también cuenta con Servicio de atención de emergencias abierto las 24 horas los 365 días del año.

Dentro de las diversas especialidades con las que cuenta este hospital, se puede mencionar la especialidad de dermatología, que presta servicio de consulta a pacientes hospitalizados.

#### **3.2 Farmacovigilancia**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la farmacovigilancia como: la ciencia y actividades relativas a la detección evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos, o cualquier otro problema relacionado con ellos<sup>(10 - 13)</sup>. Los efectos adversos asociados al uso de medicamentos constituyen un problema de salud causando morbi-mortalidad.

La prescripción de fármacos es una de las prácticas médicas más comunes en la terapéutica de los pacientes<sup>(9, 14, 15)</sup>. Constantemente se introducen nuevos medicamentos, y al momento de la comercialización de estos, la información sobre la eficacia del medicamento es mayor en comparación con los datos sobre la seguridad y efectos adversos del medicamento<sup>(16)</sup>.

Por otra parte, el uso inapropiado, el abuso de ciertos fármacos y la automedicación constituyen prácticas frecuentes que contribuyen al agravamiento del problema<sup>(14, 17, 18)</sup>. Los problemas relacionados con el uso de medicamentos pueden ser inherentes

o propios del fármaco, errores de uso o prescripción del medicamento, intoxicaciones, abandono de tratamiento o falta de efectividad del mismo<sup>(16)</sup>.

A nivel internacional se estima una prevalencia de 28% de ingresos hospitalarios por problemas asociados al uso de fármacos<sup>(17)</sup>. Los datos epidemiológicos respecto a las reacciones a fármacos son pocos, y la mayor parte de ellos son reportes de casos aislados, y no se establece la incidencia real de los eventos<sup>(9, 10)</sup>. En Guatemala existen leyes relativas a la vigilancia de las reacciones adversas a los medicamentos, y existe un centro de farmacovigilancia quien integra las actividades para recopilar y analizar la información sobre eventos adversos relacionados con medicamentos<sup>(16)</sup>.

El Programa Nacional de Farmacovigilancia (PNFV) inició en 1999, sin embargo no contó con base de datos hasta hace dos años, y no ha publicado un informe de análisis en los últimos años, pero si publica un boletín de Reacciones Adversas a Medicamentos<sup>(16)</sup>. En el Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS), la Farmacovigilancia se inició en diciembre 2004, y la mayor parte de notificaciones que llegan al PNFV, son por parte de esta institución<sup>(10, 13)</sup>.

### **3.3 Reacciones adversas a medicamentos**

Las reacciones medicamentosas se definen por la Organización Mundial de salud como: una respuesta nociva e indeseable que ocurre a dosis normalmente administradas en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica<sup>(1, 2, 11, 12, 19, 20)</sup>.

Las manifestaciones de piel y mucosas representan la forma más frecuente de reacciones medicamentosas<sup>(8, 9, 20, 21 - 24)</sup> y presentan además la mayor diversidad morfológica<sup>(8, 23)</sup>, por lo cual suponen un gran desafío diagnóstico. Estas reacciones se pueden producir mediante diferentes mecanismos inmunológicos o idiosincráticos, y su severidad varía desde formas leves hasta alcanzar grados que pueden comprometer la vida del paciente<sup>(8)</sup>.



Este tipo de reacciones tiene mayor complejidad ya que tienen una expresión clínica muy variable y carecen de especificidad etiológica en cuanto a la relación con los medicamentos. La mayor parte de estas afecciones se diagnostica clínicamente en algunos casos por las limitaciones en cuanto a pruebas específicas que no comprometan el bienestar del paciente<sup>(8, 20)</sup>.

### 3.4 **Dermatosis medicamentosas**

Conocidas también como toxicodermias, farmacodermias o erupciones por fármacos, son manifestaciones en la piel, mucosas o anexos, producidas por fármacos administrados por cualquier vía<sup>(3, 8, 18, 23)</sup>, excepto la cutánea<sup>(3)</sup>. Estas manifestaciones representan un 30% de las reacciones adversas a medicamentos<sup>(8)</sup>. Se han reportado más casos en pacientes con infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) ancianos y mujeres (2:1)<sup>(3, 8, 9, 25)</sup>, en los cuales la manifestación más frecuentes es la erupción morbiliforme.

La mortalidad aproximada se estima en 1.8%<sup>(3)</sup>. La frecuencia a nivel mundial de varía del 1% en consulta externa y del 2% al 5% en pacientes hospitalizados<sup>(10, 19, 25, 26)</sup>, y se estima que uno de cada 1000 pacientes hospitalizados sufre de toxicodermias que pueden poner en riesgo su vida<sup>(26)</sup>. Las lesiones más frecuentes son urticaria o lesiones urticariformes, eritema pigmentado, y erupciones morbiliformes.

Los medicamentos que se asocian a este tipo de reacciones son; penicilina, ampicilina, sulfonamidas, ácido acetilsalicílico y antiinflamatorios no esteroideos como el piroxicam. La combinación trimetoprim-sulfametoxazol induce a menudo lesiones en mucosa genital, mientras que el naproxeno y los oxicamosen los labios<sup>(3)</sup>.

#### 3.4.1 **Etiopatogenia**

Se considera que cualquier compuesto puede generar cualquier tipo de reacción. Se desconoce poco del mecanismo patógeno, sin embargo se considera que gira en torno a tres ejes: predisposición genética,

alteraciones del metabolismo detoxificador farmacológico y alteraciones del sistema inmune<sup>(8)</sup>. Según su origen patogénico se pueden subdividir en: de tipo no inmunitario (Tipo A) o inmunitario (Tipo B)<sup>(3, 8, 22, 24, 26)</sup>. Las primeras son predecibles, dosis dependientes y se explican por el mecanismo de acción del medicamento, mientras que las tipo B son menos frecuentes, inesperadas, y pueden ser en ocasiones muy severas<sup>(27, 28)</sup>.

#### 3.4.1.1 ***Mecanismos no inmunitarios***

Son los más frecuentes (alrededor del 80% de las reacciones son de tipo A)<sup>(26)</sup>, entre los cuales se mencionan: Dosis excesivas, intolerancia al medicamento, idiosincrasia (sin razón manifiesta), toxicidad acumulativa, efectos adversos, exacerbación de enfermedades latentes, por desequilibrio ecológico, interacciones medicamentosas, efecto tóxico directo, reacción de Jarish-Herxheimer (por exacerbación de lesiones de origen infeccioso), mecanismo biotrópico, Reacción de Sanarelli-Scwartzman (por sensibilizante y un compuesto desencadenante), mecanismo farmacógeno (por el metabolismo del mismo), entre otros<sup>(3,26)</sup>.

#### 3.4.1.2 ***Mecanismos inmunitarios***

Son poco frecuentes (representan del 15 al 20% de las reacciones medicamentosas)<sup>(26)</sup>, y están determinados por las características moleculares de los fármacos y factores del huésped o ambientales. Estas reacciones pueden ser:

- Reacción de tipo I (anafiláctica o dependiente de IgE): Es inmediata y se origina con frecuencia por penicilina; las manifestaciones se deben a sustancias liberadas por las células cebadas y los leucocitos, como histamina, bradicinina, serotonina y otras sustancias que producen prurito, urticaria, broncoespasmo y edema laríngeo.

- Reacción de tipo II o citotóxica: Participan anticuerpos IgG e IgM que destruyen las células, por la fijación de los antígenos a la superficie celular.
- Reacción tipo III (dependiente de complejos inmunitarios): Los anticuerpos son de tipo IgG o IgM; puede haber fiebre, artritis, nefritis, edema y erupciones papulares o urticarias.
- Reacción de tipo IV (de hipersensibilidad tardía): Es mediada por células, se presenta en 24 a 48 horas, y media casi todas las reacciones exantemáticas.

Las principales características de una reacción con base inmunitaria son: La presencia de anticuerpos, linfocitos T o ambos; Aparición clínica después de un periodo de sensibilización; Reactividad cruzada con fármacos de estructura similar, aparición en un porcentaje pequeño de pacientes tratados, y manifestaciones clínicas por lo general inducibles<sup>(3)</sup>.

### 3.4.2 Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas, en general son de inicio súbito y se presentan como lesiones diseminadas y simétricas, asociadas a prurito intenso, eritema, en ocasiones fiebre, en pacientes con antecedentes de automedicación <sup>(3)</sup>. Pueden imitar cualquier dermatosis y se manifiesta a través de un amplio espectro de formas clínicas que incluyen reacciones leves y autolimitadas hasta reacciones graves y potencialmente letales<sup>(8)</sup>.

Por ello es necesario establecer la relación cronológica de la dermatosis con el consumo de algún medicamento. La biopsia solo es de utilidad en algunos casos y en relación a ciertos medicamentos<sup>(22)</sup>. Una prueba es interrumpir el uso del fármaco para observar si hay mejoría; la prueba más exacta es la prueba de provocación, sin embargo es inaceptable desde el punto de vista ético por el riesgo a una reacción anafiláctica u otras reacciones graves<sup>(3, 22)</sup>.

Las lesiones dermatológicas se han clasificado en base a su severidad en leves y graves<sup>(9, 26)</sup>. La mayoría de las farmacodermias son leves<sup>(25)</sup>, entre las cuales se pueden mencionar la urticaria, el exantema morbiliforme, el eritema pigmentado fijo y el eritema multiforme, y entre las graves: el Síndrome de Stevens-Johnson, la Necrólisis Epidérmica Tóxica (Síndrome de Lyell), el angioedema, síndromes de hipersensibilidad y la enfermedad del suero<sup>(9)</sup>.

#### 3.4.2.1 **Eritema Pigmentado Fijo (EPF)**

También llamado Antipirínides de Brocq<sup>(3)</sup> o eritema fijo medicamentoso, es una dermatosis medicamentosa asociada frecuentemente al uso de antiinflamatorios no esteroideos<sup>(3, 18, 29, 30)</sup>, antibióticos y anticonvulsivantes<sup>(18, 30)</sup>. Puede ser localizada o diseminada y afectar la mucosa bucal o genital; se caracteriza por manchas eritematosas o parduzcas<sup>(3, 18, 29, 30)</sup> que pueden evolucionar a vesículas y ampollas, muestran involución espontánea y dejan una pigmentación azul grisácea residual. Las lesiones generalmente aparecen en el mismo sitio<sup>(3, 18, 30)</sup> o puede haber nuevas lesiones y rara vez se acompañan de síntomas sistémicos. Ocupa del 10 al 25% de las dermatosis medicamentosas, y predomina en mujeres con una relación de 2 a 1<sup>(3, 18, 27, 28)</sup>.

Los fármacos que se ven relacionados con mayor frecuencia son: fenolftaleína, pirazonas y sus derivados, sulfonamidas<sup>(3, 25, 31)</sup> y tetraciclinas, y en 50% antiinflamatorios no esteroideos. Se ha informado una asociación significativa con antígenos HLA clase I, como los haplotipos HLA-A30, B13, y Cw6 con trimetoprim sulfametoxazol<sup>(3)</sup>.

Clínicamente se presenta como una dermatosis localizada o diseminada que afecta cualquier parte de la piel, especialmente

palmas, plantas, glande, párpados y región peri bucal<sup>(3,18)</sup>. Se caracteriza por manchas eritematosas redondas u ovals, de tamaño variable (por lo general de 1 a 4 centímetros de diámetro), que pueden evolucionar hasta vesículas o ampollas. Se acompañan de ardor, prurito y en pueden durar de 7 a 10 días. Posterior a la involución, se presenta descamación transitoria y una pigmentación azul grisácea que puede durar meses, años e incluso ser permanente.

Histopatológicamente hay degeneración hidrópica del estrato basal, incontinencia del pigmento y queratinocitos necróticos dispersos, si hay ampollas son dermoepidérmicas<sup>(3,18)</sup>. El diagnóstico se realiza en base a la historia clínica y los hallazgos observados en el examen físico<sup>(30)</sup>.

#### 3.4.2.2 ***Erupción Morbiliforme***

También llamadas erupciones exantemáticas<sup>(3)</sup>, son dermatosis asociadas principalmente al uso de antibióticos, se caracteriza por ser lesiones diseminadas o generalizadas que predominan en tronco, sitios de presión, palmas y plantas. Hay eritema y exantema morbiliforme o escarlatiniforme que se acompaña de hipertermia y prurito. Son las reacciones medicamentosas más frecuentes<sup>(3,26)</sup>, y constituyen el 18% de la consulta dermatológica<sup>(3)</sup>. Los fármacos causales más frecuentes son penicilina, ampicilina, sulfamidas, pirazolonas sus derivados, nitrofuranos y anticonvulsivos. Aproximadamente 33% de los casos se originan por antibióticos y 10% por antiinflamatorios no esteroideos<sup>(3,26)</sup>.

La reacción puede presentarse desde el primer día hasta tres semanas después de administrado el fármaco<sup>(3)</sup>, aunque con frecuencia inicia entre 4 y 14 días luego de la administración del medicamento<sup>(26)</sup>. Casi siempre respeta la cara y se caracteriza por la aparición de máculas y pápulas eritematosas de distribución

simétrica que empieza por tronco y extremidades para progresar en forma de centrífuga produciendo un exantema morbiliforme<sup>(23, 26)</sup>.

También se puede producir un exantema escarlatiniforme con grandes zonas eritematosas, el prurito y la fiebre de bajo grado suelen asociarse<sup>(3, 26)</sup>. La involución puede ser espontánea, aún con exposición del medicamento causal, en algunos casos la exposición subsecuente puede conducir a recurrencias o inclusive dermatitis exfoliativa<sup>(3)</sup> y en ocasiones hiperpigmentación residual<sup>(26)</sup>.

#### 3.4.2.3 **Urticaria**

Reacción limitada de la piel y mucosas que se caracteriza por edema y elevaciones de la piel ocasionadas por edema vasomotor transitorio y circunscrito de la dermis, denominadas ronchas o habones<sup>(3, 32)</sup>. La lesión puede cambiar de lugar y persisten por minutos, horas o semanas<sup>(32)</sup>, y puede ser recidivante. Su frecuencia real se desconoce, sin embargo se estima que de 15 a 25% de la población general puede presentar este cuadro en algún momento de su vida<sup>(15, 17)</sup>. Predomina en mujeres de 40 a 50 años de edad<sup>(3,32)</sup>.

Su etiología es variable, y según su patogenia se clasifican como de origen inmunológico, no inmunológico o desconocido, por ello sólo en el 30% de los pacientes se encuentra una causa identificable<sup>(3)</sup>. La urticaria puede originarse por: fármacos, alimentos, alérgenos inhalados, infecciones, factores psicológicos, enfermedades generalizadas, sustancias penetrantes y por contacto, picaduras y mordeduras de insecto y artrópodos, procesos que activan el complemento y el depósito de complejos inmunitarios, anomalías genéticas y agentes físicos.

Entre las causas más frecuentes está secundario a reacciones farmacológicas<sup>(3, 26, 32)</sup>, en especial por uso de antibióticos como la penicilina, analgésicos no esteroideos, laxantes, sedantes y tranquilizantes. Otras causas son el uso de conservadores o colorantes de alimentos e infecciones bacterianas focales crónicas<sup>(3, 26)</sup>. La lesión típica es el habón o roncha, la urticaria puede ser circunscrita, diseminada o generalizada, las ronchas pueden tener un aspecto de piel naranja, duran minutos u horas y conllevan prurito intenso. La evolución puede ser aguda o crónica.

Se origina por vasodilatación localizada, Y aumento de la permeabilidad capilar, dependiente de sustancias como histamina y agentes físicos que pueden actuar por reacciones dependientes de IgE o por mecanismos desconocidos<sup>(3, 32, 26)</sup>. Hay atracción de eosinófilos que también intervienen en la patogenia de los casos crónicos. La urticaria idiopática crónica puede representar un proceso autoinmunitario; alrededor de 50% de los casos idiopáticos tienen auto anticuerpos liberadores de histamina<sup>(3)</sup>.

El angioedema con frecuencia se asocia a la urticaria y se caracteriza por la aparición de edema pálido en el rostro (párpados, labios, orejas), mucosa oral, lengua, laringe, faringe, entre otras localizaciones. Si se presenta anafilaxia, se asocia a colapso respiratorio, choque y muerte<sup>(26)</sup>.

Una forma poco frecuente es la urticaria por contacto, que por lo general aparece en manos o alrededor de la boca. Se presentan ronchas que duran alrededor de 24 horas y dejan pigmentación violácea; se acompaña de fiebre y artropatía y en algunos casos evolucionan a lupus eritematoso. La forma de urticaria con lesiones arciformes gigantes se asocia frecuente a la ingestión de medicamentos como furoxona y albendazol, y generalmente cura por si sola en 7 días<sup>(3)</sup>.

El diagnóstico es clínico y se basa en la distribución y morfología de las lesiones, por lo cual la anamnesis es la herramienta más útil para diagnosticar la causa de la urticaria. El uso de pruebas complementarios realizarán siempre basados en los datos obtenidos en la historia clínica<sup>(32)</sup>.

#### 3.4.2.4 ***Eritrodermias***

Son dermatosis crónicas generalizadas, que se constituyen por eritema generalizado asociado a descamación<sup>(3,26)</sup>. Este síndrome puede ser congénito o adquirido y manifestarse sobre piel integra o con dermatosis previa. Puede ser causada por reacción a medicamentos, linfoma o idiopático. La frecuencia anual es menor del uno por ciento de la consulta dermatológica, predominan en varones (4:1) y después de los 50 años de edad. La incidencia de eritrodermias fue de 0.9 casos por 100 000 habitantes según datos de la India y de 35 por 100 000 habitantes en Holanda<sup>(26)</sup>.

La mayor parte de eritrodermias se presenta como complicación a una dermatosis (60%), principalmente psoriasis y dermatitis atópica; consecutiva al uso de medicamentos locales o sistémicos o glucocorticoides (13 a 16%) y secundario a infecciones o afecciones malignas. En niños pueden ser congénitas o adquiridas<sup>(3)</sup>. Los principales medicamentos asociados son: sulfonamidas, isoniazida, estreptomina, AINES y anticonvulsivantes<sup>(26)</sup>.

Se puede manifestar en piel, mucosas y anexos o ser sistémica. Inicialmente hay eritema y este puede tornarse violáceo o purpúrico, y posteriormente en días o semanas, aparecen escamas blancas o amarillas. Se presenta prurito de intensidad variable por lo cual la piel se liquenifica. Hay queratoderma palmoplantar con grandes escamas y fisuras, y en casos crónicos



hay dificultad para los movimientos de cara y dedos. Puede afectar a más del 90% de la superficie corporal<sup>(3)</sup>.

Los pelos y vellos son quebradizos y se observa alopecia difusa en piel cabelluda. Hay distrofia ungueal con engrosamiento, cambio de color y estrías transversales con bordes distales brillantes y pulidos. En 65% de los casos hay agrandamiento asintomático de los ganglios linfáticos cervicales, axilares e inguinales (linfadenopatía dermatopática). Se observan queilitis, conjuntivitis, ectropión, estomatitis, glositis y vulvovaginitis<sup>(3)</sup>.

Puede haber equilibrio nitrogenado negativo porque con las escamas se pierde proteína a razón de 17g/m<sup>(2)</sup> de superficie corporal al día. Se altera la capacidad de termorregulación, y hay hipotermia por vasodilatación. La sudación está disminuida, y los pacientes pueden emanar un olor rancio o fétido por la degradación proteínica. Hay edema por lo general circunscrito en las extremidades inferiores. Rara vez se presenta esplenomegalia, hepatomegalia o ginecomastia, así como insuficiencia cardíaca, neumonía y septicemia<sup>(3)</sup>.

El diagnóstico histopatológico depende de la causa o enfermedad de base, y la biopsia generalmente es útil en el 41% de los casos. Su pronóstico casi siempre es bueno, sobre todo en reacción a medicamentos, pero tiende a ser una enfermedad crónica y molesta. Las complicaciones más importantes son la neumonía e insuficiencia renal, e infección consecutiva a tratamiento inmunosupresor que en 18 a 64% de los enfermos puede ocasionar la muerte<sup>(3)</sup>.

#### 3.4.2.5 ***Eritema Multiforme***

El eritema multiforme es una reacción cutánea aguda de evolución por lo general benigna y autolimitada. Se caracteriza por una

erupción compuesta por máculas, pápulas, ampollas y lesiones diana, distribuidas simétricamente, y frecuentemente se localizan en la zona distal de las extremidades distales<sup>(33)</sup>.

Puede haber compromiso de mucosas en un 70% de los casos. Es una enfermedad mediada inmunológicamente, desencadenada por fármacos como analgésicos, antibióticos<sup>(34)</sup>, y anticonvulsivantes como la carbamazepina<sup>(35)</sup> o secundario a cuadros infecciosos como virus de herpes simple (HSV) y virus varicela zoster (VZV)<sup>(33)</sup>, Epstein Barr (VEB), adenovirus, enterovirus, entre otros<sup>(34)</sup>.

El Eritema multiforme puede ser clasificado en base a la gravedad y extensión de la piel afectada, como: eritema multiforme menor, eritema multiforme mayor, síndrome de Stevens Johnson (SST)<sup>(36)</sup> y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET)<sup>(34, 37)</sup>. En la histopatología se observa daño epidérmico con degeneración hidrópica de células basales; necrosis focal de queratinocitos y edema endotelial. Estos hallazgos son más prominentes en las lesiones diana<sup>(34)</sup>.

#### 3.4.2.6 ***Síndrome de Stevens-Johnson (SST)***

La Ectodermosis erosiva, *pluriorificaliso* eritema polimorfo mayor, es una dermatosis aguda grave poco frecuente, de pronóstico reservado que puede comprometer la vida del paciente<sup>(3, 36)</sup>. Se caracteriza por malestar general, estomatitis, conjuntivitis purulenta y lesiones veiculoampolares hemorrágicas diseminadas en toda la superficie corporal. Se desencadena por infecciones virales o bacterianas y principalmente por medicamentos<sup>(3, 31, 36, 37)</sup>. Es más frecuente en mujeres en proporción de 2 a 1, y el riesgo anual es de 1.1 a 71 por millón, y la mortalidad varía del 1 al 40% de los casos, con un promedio de 15%<sup>(3)</sup>.

Es producido por una reacción de tipo antígeno-anticuerpo, con depósito de complejos inmunitarios, que ocasiona necrosis de los epitelios cutaneomucosos<sup>(3,22)</sup> y la apoptosis del queratinocito<sup>(25)</sup>.

Entre las causas se señalan fármacos, pero también sustancias químicas, infecciones virales de tipo herpes, infecciones bacterianas y agentes desconocidos. Entre los medicamentos que participan con mayor frecuencia están: pirazonas y derivados, anticonvulsivos, penicilina, sulfonamidas, trimetoprim sulfametoxazol, nitrofurantoina, metotrexato, teofilina, quinolonas, tiacetazona, y psicofármacos, así como aditivos de alimentos y fumigantes<sup>(3, 31, 37)</sup>. Los pacientes con mayor riesgo son los pacientes inmunocomprometidos, con enfermedades autoinmunes y procesos neoplásicos que reciben radioterapia y simultáneamente anticonvulsivos<sup>(25, 31)</sup>.

El periodo entre exposición y manifestación de la enfermedad varía de uno a 28 días<sup>(3)</sup> con una media de 14 días<sup>37</sup>. Empieza de manera súbita un cuadro agudo febril, postración, malestar general<sup>(3, 25, 31, 37)</sup>, cefalalgia, dolor de garganta y articular, taquipnea y taquicardia. Entre 1 y 14 días posterior al pródromo de la enfermedad aparecen lesiones eritematosas que posteriormente evolucionan a ampollas con áreas de necrosis epidérmica<sup>(31, 37)</sup>.

Afecta las mucosas bucal, conjuntival, nasal, anal y genital<sup>(3,37)</sup>. La estomatitis se manifiesta por vesículas en labios, lengua, caras internas de los carrillos, velo del paladar y faringe. Deja ulceraciones hemorrágicas y pseudomembranas, hay dificultad para deglutir y salivación abundante.

La conjuntivitis es purulenta y bilateral, puede haber iritis, iridociclitis, panoftalmitis, úlceras corneales, atrofia lagrimal atriquia y fimosis palpebral, hay rinitis con formación de costras y

epistaxis. La vaginitis y balanitis son erosivas, y puede haber uretritis<sup>(3)</sup>.

Las lesiones cutáneas consisten en una dermatosis erupción vesiculoampollar en ocasiones hemorrágica que origina erosiones y costras mielicéricas; también hay pápulas y lesiones purpúreas y petequiales. Algunas lesiones permanecen como máculas y otras forman vesículas, la mayoría permanecen individuales con poca tendencia a unirse con otras. Puede afectar a la mucosa oral y urogenital. Cuando se presenta pérdida del epitelio, tiende a la formación de costra sobre todo en labios.

Puede haber paroniquia y desprendimiento de uñas con anoniquia como secuela, y en la piel cabelluda quedan placas alopécicas. Puede haber convulsiones, arritmias, pericarditis, miosis, hepatopatías y septicemia, que llevan al coma y la muerte. Como complicaciones se observan infecciones cutáneas, septicemia por gramnegativos y bronconeumonía. Puede provocar hematuria y datos de daño renal<sup>(3)</sup>.

En los hallazgos histopatológicos, en la epidermis hay edema, espongirosis, y formación de vesículas y ampollas subepidérmicas que contienen fibrina, polimorfonucleares y eosinófilos. En la parte superficial de la dermis hay edema, vasodilatación e infiltrados inflamatorios peri-vasculares con extravasación de eritrocitos<sup>(3)</sup>.

#### 3.4.2.7 ***Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET)***

El Síndrome de Brocq-Lyell o necrólisis epidérmica tóxica (NET), es una dermatosis grave por hipersensibilidad inducida por fármacos, y rara vez por infecciones. Se manifiesta con síntomas generales y grandes desprendimientos por necrosis epidérmica que dejan la piel desnuda, y ocasiona pérdida de volumen y

electrolitos, y puede llevar a la muerte si afecta más del 60% de superficie corporal<sup>(3,38)</sup>.

Es poco frecuente, y afecta a todas las razas, siendo más frecuente en poblaciones con mayor consumo farmacológico. La incidencia de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y de necrólisis epidérmica tóxica (NET) es de alrededor de 2 a 3 casos por millón de habitantes por año<sup>(26)</sup>. La mortalidad se estima en 30 al 35%<sup>(23, 25)</sup>, siendo más alta en acianos (hasta el 70%)<sup>(3)</sup>. En el caso de superposición entre SSJ-NET la mortalidad varía de 10 a 15%<sup>(25)</sup>.

A menudo resulta ser una reacción idiosincrásica, a antibióticos o analgésicos (77%), no dependiente de la dosis. Algunos lo consideran como una forma de eritema polimorfo mayor o del síndrome de Stevens-Johnson. Se produce necrosis de la membrana basal quizá también de los puentes de fijación, por un proceso citotóxico de los queratinocitos dependiente de anticuerpos. Por lo cual se produce separación extensa de la epidermis<sup>(38)</sup>.

La presencia de una linfopenia inicial, sugiere que la fisiopatogenia de este cuadro es similar a la reacción de injerto contra huésped. El fármaco o sus metabolitos generan el queratinocito activado (QA), que expresa antígenos como HLA-DR y una molécula de adherencia (ICAM-1) que reclutan linfocitos T citotóxicos que liberan citosina lítica contra QA, hay disminución de las células de Langerhans y quedan sustituidas por macrófagos productores de TNF alfa, que causa necrosis del queratinocito e induce la expresión de ICAM-1<sup>(3,31)</sup>. Es decir que el mecanismo surge a partir de la apoptosis del queratinocito<sup>(25)</sup>.

Los medicamentos que se relacionan con mayor frecuencia a esta reacción son; sulfamidas de eliminación lenta, anticonvulsivos (fenitoína y carbamazepina) <sup>(3,31)</sup>, oxicam, antiinflamatorios no

esteroideos, pirazonas y sus derivados, penicilina, hipoglucemiantes orales y diuréticos. En pacientes con SIDA se ha reportado mayor predisposición y más consumo de fármacos<sup>(3)</sup>.

Se inicia una fase prodrómica con malestar general, fiebre, dolor de garganta, disuria y eritema difuso<sup>(3,25)</sup>. Posterior a ello hay síntomas de toxemia, se generaliza el eritema y se torna rojo intenso, acompañado de prurito o placas urticarianas. Luego de ello se produce la necrosis explosiva de la epidermis, que adquiere un tinte purpúrico y afecta del 20 al 100% de la superficie corporal<sup>(3)</sup>, el exudado de líquido se acumula en la epidermis desprendida y forma ampollas flácidas. La piel tiene aspecto de una fina tela mojada que se desprende fácilmente lo cual simula la apariencia de gran quemado<sup>(25)</sup>.

En las manos se observa un patrón de desprendimiento en dedo de guante, y puede afectar las mucosas conjuntival, bucal (90%), anal y genital. Hay signo de Nikolsky<sup>(3, 25)</sup>. El esófago, intestino y tráquea también pueden sufrir desprendimiento del epitelio<sup>(25)</sup>. Si se afecta más del 60% de la superficie corporal pone en peligro la vida por: desequilibrio de líquidos y electrolitos, deshidratación, hemoconcentración, estado de choque, infecciones agregadas (pulmonares 30%, septicemia 40%) o coagulación intravascular diseminada<sup>(3)</sup>.

Si el paciente sobrevive, entra en etapa de recuperación; se produce descamación exfoliativa y ocurre re-epitelización en 10 a 14 días sin dejar cicatriz. Puede quedar sequedad de las mucosas bucal y ocular, y en 50% de los casos hay lesiones corneales; en ocasiones se observan discromía residual y caída de las uñas<sup>(3)</sup>.

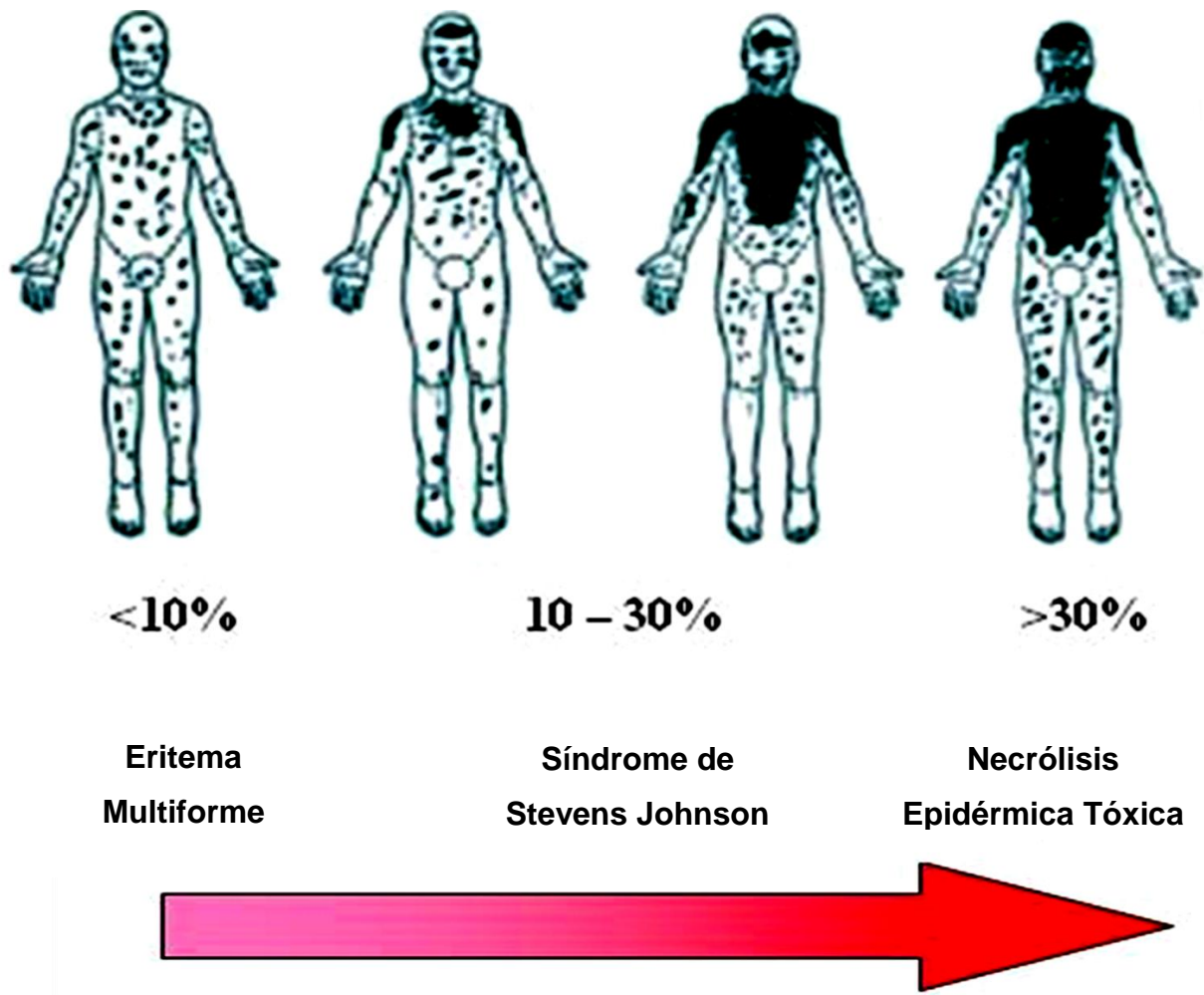
Los pacientes con síndrome de Lyell pueden presentar anemia noromocítica hipocrómica o hemoconcentración, leucocitosis y linfocitosis o linfopenia, aumento de la sedimentación eritrocítica,

puede haber trombocitopenia por la coagulación intravascular, hiponatremia y disminución de hierro sérico secundario a las pérdidas<sup>(3, 38)</sup>. Entre las secuelas que se han reportado, están cambios pigmentarios, distrofia ungueal, alopecia, cicatrices, xerostomía, constricción esofágica, fimosis, conjuntivitis pseudomembranosa, fotofobia, ectropión, triquiiasis, simbléfaron y ceguera (5 a 9%)<sup>(3)</sup>.

En los hallazgos histopatológicos se observa necrosis y separación de la epidermis, con presencia de queratinocitos necróticos con núcleo picnótico (células de Lyell). Las papilas se encuentran denudadas y no se observan alteraciones en la dermis. Estos cambios se demuestran con biopsia en preparación de Tzanck<sup>(3)</sup>.

Es difícil establecer las diferencias concretas entre SSJ, NET y las formas más graves de eritema multiforme<sup>(25)</sup>. Actualmente se sabe que ambas enfermedades forman parte del mismo espectro de enfermedad y se toma como referencia la extensión del despegamiento epidérmico como criterio fundamental para distinguir entre estas tres afecciones, cuando la superficie corporal afecta es menor del 10% se denomina SSJ, superposición de SSJ-NET del 10 al 30% y NET cuando es mayor del 30%<sup>(8,23, 31)</sup>.

**Figura 1**  
Dermatosis según afectación de superficie corporal  
Espectro SSJ-NT



Fuente: Olmos E. Toxicodermias Medicamentosas [En línea]. Colombia: TechCOM; 2010  
[Citado 5 Mar 2015]. Disponible en: <http://piel-l.org/libreria/item/562>



### 3.4.2.8 **Reacción a Drogas con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos**

El síndrome de DRESS (Reacción a Drogas con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos), es una reacción severa e idiosincrática que se manifiesta con rash, fiebre, eosinofilia y compromiso multisistémico<sup>(39, 40, 27)</sup>, y se ha asociado mayormente al uso de anticonvulsivantes (carbamazepina, fenitoína) y sulfonamidas<sup>(39, 40)</sup>. Es considerado una reacción severa a medicamentos que puede comprometer la vida del paciente. La incidencia de síndrome de hipersensibilidad a fármacos (SHF) o DRESS se estima entre 1 de cada 10 000 y 1 de cada 1 000 habitantes<sup>(26)</sup>.

Se estima una incidencia de 1 por cada 5000 pacientes y hasta un 30% de los casos puede ser mortal. Se manifiesta posterior a 1 a 8 semanas<sup>(39)</sup> e inclusive hasta tres meses<sup>(26, 40)</sup> después de la exposición al fármaco asociado, principalmente anticonvulsivantes, sulfonamidas, antirretrovirales y minociclina<sup>(26, 39)</sup>, también se han relacionado otros fármacos como dapsona y alopurinol<sup>(26)</sup>.

Constituye una reacción potencialmente fatal, constituido por la triada de erupción cutánea, fiebre y compromiso visceral<sup>(26, 39)</sup>. Se caracteriza por anormalidades hematológicas como leucocitosis con linfocitos atípicos y eosinofilia. En algunos casos se observa anemia hemolítica con Coombs negativo. La principal causa de muerte es por fallo hepático<sup>(39, 40)</sup>.

Clínicamente se presenta con manifestaciones cutáneas en más del 90% de los casos, que puede ser desde un exantema máculopapular confluyente y pruriginoso, en dirección cefalocaudal, que progresa a descamación, hasta llegar a la eritrodermia en el 50% de los pacientes.

En algunas ocasiones se presenta edema peri-orbitario, facial y cervical<sup>(26)</sup>, acompañado de una erupción pústulo-folicular<sup>(26, 39)</sup> en

el rostro y cuero cabelludo, vesículas, lesiones purpúricas. Se acompaña de compromiso del estado general, linfadenopatías bilaterales simétricas y hepato-esplenomegalia, originando colestasis anictérica. Puede comprometer otros órganos causando diversas alteraciones: renales (insuficiencia renal), pulmonares (distrés respiratorio), cardíacas (miocardiopatías), tiroideas, pancreáticas, miositis, meningitis, entre otras<sup>(39, 40)</sup>.

Usualmente no afecta mucosas, lo cual lo distingue del SSJ y de la NET<sup>(26)</sup>. Histopatológicamente se observa necrosis de queratinocitos, y a nivel dérmico edema e infiltrado linfocitario y eosinofílico, aunque estos hallazgos son inespecíficos.

### **Cuadro 1**

Crterios para el diagnóstico de Reacción a Drogas con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos

**1. Erupción cutánea desarrollándose tardíamente (usualmente más de 3 semanas) luego de iniciado el tratamiento.**

**2. Síntomas de larga duración (usualmente más de 2 semanas) luego de discontinuar el medicamento causal.**

**3. Fiebre mayor de 38 °C.**

**4. Afección multiorgánica.**

**5. Eosinofilia mayor de 1 500 células/mm<sup>3</sup>.**

**6. Activación linfocitaria (aumento de los ganglios linfáticos, linfocitosis y linfocitos atípicos).**

**7. Frecuente reactivación viral.**

Fuente: Valeyrie:Allanore L, Roujeau JC. Eur J Dermatol 2007; 17: 359-360

#### 3.4.2.9 **Otras reacciones**

Las reacciones liquenoides por fármacos son una variante del liquen plano, y puede afectar piel y mucosas, principalmente la mucosa oral. Esta última se manifiesta por sensibilidad aumentada a alimentos calientes o picantes, dolor, parches rojos o blancos y ulceración de la mucosa oral. Los medicamentos que se han relacionado a este tipo de reacciones son: atimaláricos, AINES, IECA, diuréticos, betabloqueadores, hipoglicemiantes orales, sales de oro, penicilamina, anti-retrovirales, entre otros<sup>(26)</sup>.

Más del 8% de las reacciones cutáneas a drogas son reacciones de fotosensibilidad, las cuales se clasifican en fotoalérgicas y fototóxicas<sup>(27)</sup>. Las reacciones fotoalérgicas son mediadas inmunológicamente, y se cree que la luz activa al medicamento permitiéndole conjugarse con una proteína transportadora para producir la sensibilización. Posterior a ello, cuando se exponga nuevamente al fotoalérgeno, se desencadenará una reacción de hipersensibilidad caracterizada por: eccema y prurigo en áreas expuestas al sol. Los principales medicamentos causales son: diuréticos tiazídicos, grisofulvina, quinidina, fulfonamidas, sulfonilureaspriridoxina y naproxeno<sup>(26, 27)</sup>.

Las reacciones similares a la enfermedad del suero se caracterizan por la aparición de fiebre, urticaria y artralgias en ausencia de vasculitis, lesiones renales o disminución de los factores del complemento. Se manifiesta de 1 a 3 semanas posterior a la exposición del medicamento y resuelve poco tiempo después de discontinuarlo. Si la enfermedad progresa, los habones se tornan más eritematosos y pueden evolucionar a placas redondas con centro oscurecido. Los medicamentos más frecuentemente relacionados son: cefaclor, ciprofloxacina, macrólidos, penicilinas, sulfonamidas, tetraciclinas, rifampicina, bupropión y fluoxetina<sup>(26)</sup>.

La pustulosis exantemática generalizada (PEGA) es una erupción pustulosa cutánea poco frecuente que generalmente es inducida por medicamentos como antibióticos (Beta-lactámicos, macrólidos, tetraciclinas, aminoglicósidos, sulfonamidas, cloranfenicol), antifúngicos (terbinafina nistatina) antifímicos (isoniazida) y anticonvulsivantes. Con frecuencia se desarrolla el exantema de forma aguda, y se caracteriza por la aparición de pústulas asépticas no foliculares sobre placas eritematoescamosas<sup>(26)</sup>.

Las erupciones acneiformes constituyen uno de los efectos adversos más comunes, y se caracterizan por la presencia de pápulas y pústulas aisladas o agrupadas sobre una base eritematosa. Las pústulas pueden confluír formando placas eritematosas cubiertas de costras amarillentas que simulan una dermatitis seborreica. En algunos casos puede presentarse como un eritema con papulopústulas foliculares y telangiectasias parecidas a la rosácea. Generalmente se localizan en zonas seborreicas como nariz, surco nasogeniano, mentón, región malar y frontal; cuello región esternal, hombros, región superior del dorso y cuero cabelludo<sup>(41, 42)</sup>.

Aparece posterior a la primera semana de exposición al tratamiento y se manifiesta con mayor intensidad en la segunda o tercera semana. Desaparece progresivamente y puede dejar una hiperpigmentación residual o xerodermia<sup>(41, 43)</sup>. Las reacciones acneiformes a fármacos se han asociado al uso de: esteroides sistémicos inhibidores del factor de crecimiento epidérmico (Erlotinib, Gefitinib, Cetuximab) <sup>(41, 42, 44, 45)</sup>.

La ingestión de esteroides sistémicos puede ocasionar efectos secundarios sistémicos y dermatológicos. En México, los glucocorticoides sistémicos representan la quinta causa de dermatosis medicamentosas. Los efectos adversos producidos por

los corticoides sistémicos pueden ser generales o locales, los efectos locales o corticodermias se caracterizan por: erupciones acneiformes, hipertrichosis, hiperpigmentación o hipopigmentación, equimosis, hipertrichosis, estrías atróficas, y retraso de cicatrización<sup>(3)</sup>.

En los hallazgos histopatológicos se puede observar adelgazamiento o atrofia epidérmica, infiltrados linfohistiocíticos en la parte superior y media de la dermis, y algunas veces se observa granuloma tuberculoide. Los vasos están dilatados y congestionados en ocasiones con neovascularización y tortuosidad<sup>(3)</sup>.



## 4. POBLACIÓN Y MÉTODOS

### 4.1 Tipo y diseño de investigación

Estudio retrospectivo, no experimental.

### 4.2 Unidad de análisis

- Unidad primaria de muestreo: Hospital General de Enfermedad Común, IGSS zona 9.
- Unidad de análisis: Pacientes diagnosticados de farmacodermias por dermatólogo de la institución del Hospital General de Enfermedad Común IGSS zona 9
- Unidad de información: Libros de reporte de productividad y diagnóstico de Dermatología del Hospital General de Enfermedad Común IGSS zona 9 comprendidos en el periodo de enero de 2002 a marzo de 2015.

### 4.3 Población y muestra

- 4.3.1 **Población o universo:** Pacientes mayores de 18 años, ingresados en el servicio de medicina interna del Hospital General de Enfermedad Común IGSS zona 9, durante el periodo de enero de 2002 a marzo de 2015.
- 4.3.2 **Marco muestral:** Especialidad de dermatología del Hospital General de Enfermedad Común del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social
- 4.3.3 **Muestra:** No hay muestra ya que se tomarán en cuenta todos los sujetos que llenen los criterios de inclusión, al ser un estudio retrospectivo.

### 4.4 Selección de los sujetos a estudio

#### 4.4.1 Criterios de inclusión:

- Pacientes ingresados en el servicio de medicina interna del Hospital General de Enfermedad Común IGSS zona 9, durante periodo de enero

del 2002 a marzo de 2015, evaluados por la especialidad de dermatología.

- Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos con diagnóstico clínico o patológico de farmacodermia, anotados en el registro de dermatología.

#### 4.4.2 **Criterios de exclusión:**

- Pacientes con dermatosis reaccionales que no especifiquen si son secundarias a fármacos
- Pacientes con dermatosis secundarias al uso de fármacos tópicos



#### 4.5 Definición y operacionalización de variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Criterios de clasificación
Edad	Es el periodo transcurrido desde el nacimiento hasta la actualidad y se expresa en años.	Edad en años	Cuantitativa	De razón	Años
Sexo	Es el conjunto de características físicas, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos, que los definen como hombre o mujer.	Masculino o femenino consignado en el registro de dermatología	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Masculino Femenino
Farmacodermias	Manifestaciones en la piel, mucosas o anexos, producidas por fármacos administrados por cualquier vía: excepto la cutánea.	Tipo de dermatosis: EPF, urticaria, erupciones morbiliformes, eritrodermias, SST, NET, DRESS, otros	Cualitativa	Nominal	Moderada Severa Leve

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Escala de variable	Escala de medición	Criterios de clasificación
Medicamentos	Sustancia que sirve para curar o prevenir una enfermedad, para reducir sus efectos sobre el organismo o para aliviar un dolor físico.	Tipo de medicamento	Cualitativa Politémica	Nominal	Analgésicos <ul style="list-style-type: none"> <li>• Esteroides</li> <li>• No esteroideos</li> </ul> Antibióticos Antimicóticos Retrovirales Anticonvulsivantes Químicos Otros
Número de Medicamentos	Cantidad de medicamentos asociados por reacción.	Número de medicamentos	Cuantitativa Discreta	De razón	Número de medicamentos
Prevalencia de Farmacodermias	Número total personas que presentan síntomas o padecen una enfermedad durante un periodo de tiempo, dividido por la población con posibilidad de llegar a padecer dicha enfermedad.	Número de pacientes diagnosticados de farmacodermias, dividido por el total de pacientes adultos hospitalizados en el hospital General de Enfermedad Común, por año	Cuantitativa Discreta	De razón	Porcentaje

#### 4.6 **Técnicas, procedimientos e instrumentos a utilizar en la recolección de datos**

Se recolectaron datos de los libros de registro de la especialidad de dermatología del Hospital General de Enfermedad Común IGSS zona 9, de enero de 2002 hasta marzo de 2015. Se tomaron en cuenta únicamente aquellas consultas realizadas a pacientes hospitalizados en el encamamiento de adultos. La recolección se realizó tras obtener la autorización por las autoridades correspondientes del hospital, para informar a los mismos sobre la investigación y su propósito.

#### 4.7 **Procesamiento y análisis de datos**

##### 4.7.1 **Procesamiento**

- Se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva del tema.
- Se obtuvo autorización para la realización de la investigación por parte del departamento de medicina interna y la dirección hospitalaria del Hospital General de Enfermedad Común IGSS zona 9.
- Se presentaron las constancias correspondientes al Departamento de Capacitación y Desarrollo del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social.
- Se procedió a recolectar la información de los libros de registro de la especialidad de dermatología de pacientes hospitalizados de enero de 2002 hasta marzo de 2015. Esta especialidad trabaja por consultas, de lo cual documenta un registro, el cual se conforma por afiliación del paciente, nombre, sexo, edad, diagnóstico y si es primera o segunda consulta. Toda la información categorizada por mes y año.
- Se solicitó a unidad de estadística del Hospital General de Enfermedad Común IGSS zona 9, el número total de pacientes ingresados al hospital del año 2002 al 2015, sin embargo únicamente se disponían de datos a partir del 2008 hasta el 2014.
- Se realizó revisión de los libros correspondientes a los años del 2002 al 2015, tomando en cuenta el diagnóstico, sexo, edad del paciente y fármaco asociado. No en todos los casos se definió el fármaco o el tipo de farmacodermia por lo cual se documentaron como no especificados. No se tomaron en cuenta los casos donde no indicaba sexo o edad del

paciente. Se organizó la información obtenida en las fichas de recolección de datos realizadas previamente, tomando en cuenta las variables de interés.

- Posterior a la recolección de la información se procedió a tabular y digitalizar los resultados en tablas de Microsoft Office 2010 Excel, realizando la base de datos primeramente. Posteriormente se clasificó la información por meses y se realizaron tablas independientes por cada variable de la siguiente forma: Tipo de dermatosis medicamentosa, gravedad de la reacción, edad y sexo de paciente, fármaco asociado y número y prevalencia de farmacodermias por año. Adicionalmente como no se logró documentar los medicamentos asociados a las reacciones en todos los pacientes, se realizó una comparativa del porcentaje de subregistro de medicamentos.

#### 4.7.2 Análisis

- Se analizaron los resultados obtenidos mediante el uso de estadística descriptiva, con base a las características de cada variable. Las variables cualitativas se organizaron por frecuencias y porcentajes para su evaluación posterior, mientras que con las variables cuantitativas se usaron medidas de tendencia central.
- Finalmente se presentaron los resultados con tablas, diagramas de barras y gráficas de pastel para su análisis y comparación.

#### 4.8 Alcances y límites de la investigación

El principal obstáculo al realizar la investigación fue que la información recolectada estaba disponible únicamente de los registros de la especialidad de dermatología, ya que no en todos los casos documentados se reunió la información necesaria, pese a que se realizó una revisión exhaustiva. No se tuvo acceso a los expedientes de los pacientes ya que algunos de estos se encuentran en las diferentes consultas externas y anexos de la institución. En otros casos al ser un estudio de 12 años algunos expedientes ya fueron desechados por fallecimiento de pacientes.

#### **4.9 Aspectos éticos de la investigación**

Se maximizaron los efectos benéficos ya que los datos se obtuvieron mediante técnicas observacionales, evitando así comprometer la integridad de los sujetos de estudio y obteniendo la información suficiente que permitió realizar un análisis completo, según los objetivos trazados. El uso de los datos brindados por la especialidad de dermatología del Hospital General de Enfermedad Común IGSS zona 9, es exclusivamente para la realización de esta investigación. No se proporcionó información a personas ajenas a la misma ya que, ante todo, se pretende la privacidad y confidencialidad de los involucrados. Tampoco se utilizó dicha información para su comercialización o para emprender acciones legales o civiles. No se recopilaron datos personales irrelevantes o ajenos a las metas trazadas para esta investigación.

##### **4.9.1 Categoría de riesgo**

Dado que la recolección de datos para el presente estudio se llevó a cabo mediante técnica observacional se clasifica en la Categoría I, es decir, sin riesgo.



## 5. RESULTADOS

Durante los meses de abril y mayo se procedió a realizar la recolección de los datos de los registros de dermatología. En total se revisaron 8 libros de registro tomando en cuenta los casos que llenaron los criterios de inclusión mencionados con anterioridad.

En total se documentaron 419 casos de farmacodermias. Se solicitó al departamento de estadística del hospital los datos de pacientes adultos ingresados por año, para realizar la comparativa y obtener la prevalencia de farmacodermias en pacientes hospitalizados. Sin embargo únicamente se cuenta con disponibilidad de datos a partir del año 2008. A continuación se presentan los resultados obtenidos.

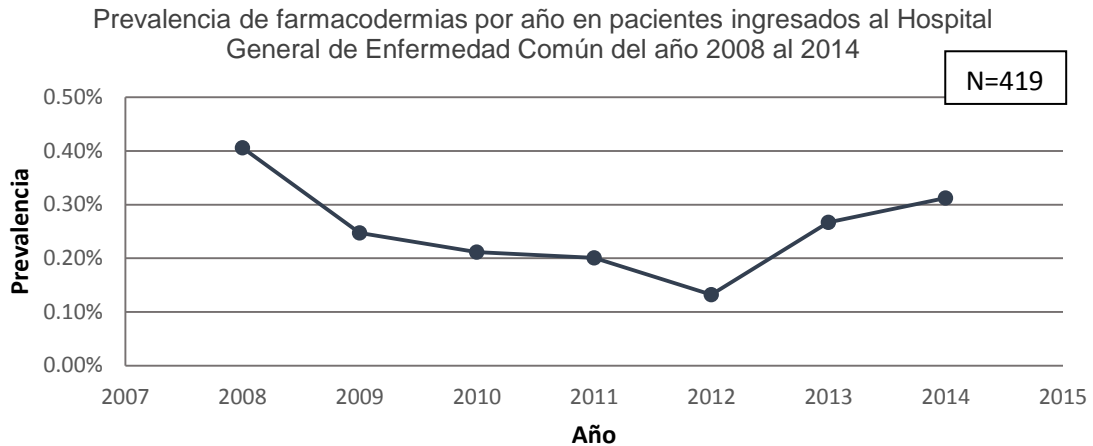
### **Presentación de datos**

La mayor parte de los pacientes ingresados al Hospital General de Enfermedad Común son del sexo masculino (59.82%) mientras que el sexo femenino representa el 40.18% de los pacientes ingresados. La cantidad de pacientes ingresados aumenta por año.

De enero de 2002 a marzo de 2015 se reportaron 419 casos de farmacodermias, la frecuencia de las mismas por año no tiene una tendencia determinada y varía con un promedio de 34 casos por año. La tasa de prevalencia promedio por año en pacientes hospitalizados fue de 0.25 (alrededor de 3 casos por cada 1000 pacientes ingresados).

En la siguiente gráfica Se puede observar las tasas de prevalencia por año, con un mínimo de 0.13% en el año 2012 y presentando su máximo en el año 2008 con una prevalencia de 0.41%.

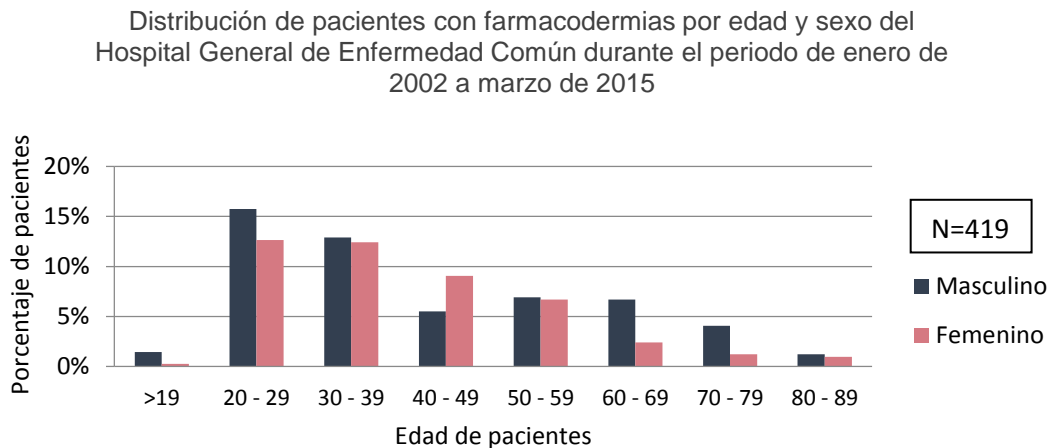
### Gráfica 1



Fuente: Datos proporcionados por el departamento de Estadística del Hospital General IGSS zona 9, de Enfermedad Común del año 2008 al 2014

En cuanto a los casos de farmacodermias se observó predominancia del sexo masculino con el 55% de los de los pacientes incluidos en el estudio como se observa en la siguiente gráfica. Sin embargo al obtener la tasa de prevalencia por sexos, se evidencia mayor prevalencia en el sexo femenino de 0.28% mientras que el sexo masculino presentó una tasa de 0.23%

### Gráfica 2



Fuente: Registros de Dermatología del Hospital General de Enfermedad Común IGSS zona 9, de enero de 2002 a marzo de 2015



En cuanto a la distribución de los pacientes por edades, se observó una mayor prevalencia en pacientes entre la tercera y cuarta década de edad, los cuales representan más del 50% de los casos. Se observó una edad media de 42 años con una desviación estándar de 16 años (39% de variación respecto a la media). Como se observa en la gráfica siguiente, la frecuencia de las farmacodermias disminuye conforme aumenta el rango de edad. En la mayor parte de grupos etarios se observa predominancia del sexo masculino, exceptuando en la quinta década de vida, donde se observa mayor frecuencia de casos en mujeres.

### Cuadro 2

Farmacodermias presentadas en pacientes ingresados en el Hospital General de Enfermedad Común durante el periodo de enero de 2002 a marzo de 2015

Dermatosis	Número de casos	Porcentaje
Erupción Fija Medicamentosa	112	26.50%
Exantema	98	24.00%
Reacción acneiforme	96	22.30%
Eritema multiforme	27	6.70%
Síndrome de Steven Johnson	16	4.00%
Otros	70	16.50%
Total	419	100.00%

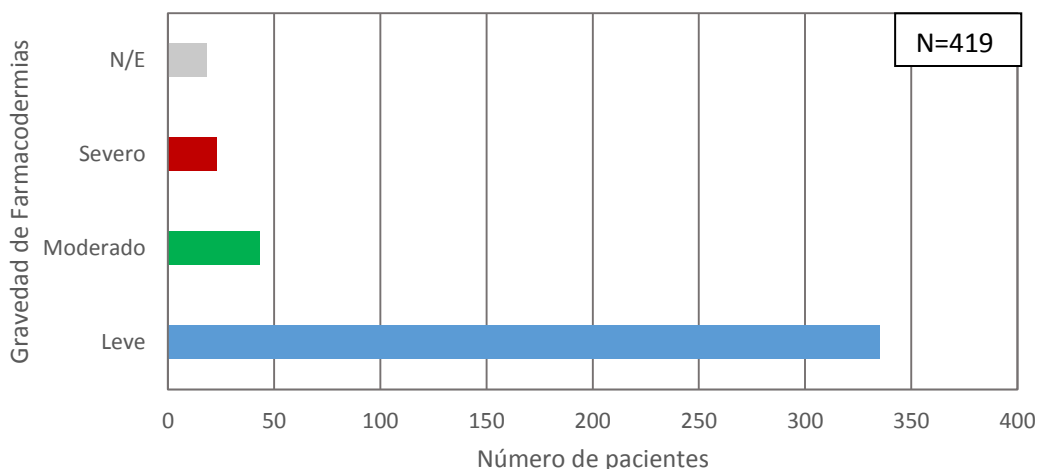
Fuente: Registros de Dermatología del Hospital General de Enfermedad Común IGSS zona 9 de enero de 2002 a marzo del 2015

A lo largo de 14 años se documentaron 12 tipos de reacciones farmacológicas en la piel (ver anexos). De las cuales las 5 reacciones más frecuentes representan el 86.5% de los casos reportados. Como se observa en el cuadro 2, la reacción más frecuente fue Erupción fija medicamentosa con un 26.5% seguido de exantema 24% y reacciones de tipo acneiformes con 22.5% de los casos.

Cabe resaltar que dentro de las 5 farmacodermias más frecuentes, se encuentra el síndrome de Stevens Johnson, reacción severa, con un total de 16 casos (4%) documentados durante 12 años. El 80% de las reacciones fueron de gravedad leve, seguido de moderada y grave. Además de ello el 4% de las dermatosis se reportaron como reacciones a medicamentos no especificadas (N/E).

**Gráfica 3**

Gravedad de Farmacodermias documentadas en pacientes ingresados en el Hospital General de Enfermedad Común del periodo de enero de 2002 a marzo de 2015



Fuente: Registros de Dermatología del Hospital General de Enfermedad Común IGSS zona 9, de enero de 2002 a marzo de 2015

\*N/E (No especificada)

De la totalidad de los casos incluidos en el estudio no se documentó el fármaco asociado en el 72.8% de los pacientes. De los 114 reportes de fármacos, el grupo más frecuente fue el de los antibióticos, seguido de antiinflamatorios. Ambos representan el 81.6% de los medicamentos encontrados.

El antibiótico reportado con mayor frecuencia fue sulfametoxazol (14.9%), seguido de amoxicilina (10.5%), mientras que de los antiinflamatorios la mayor parte fueron esteroideos no especificados (ver anexos).

### Cuadro 3

Medicamentos asociados a farmacodermias en pacientes hospitalizados del Hospital General de Enfermedad Común durante el periodo de enero de 2002 a marzo de 2015

<b>Fármaco</b>	<b>Número de casos</b>	<b>Porcentaje</b>
Antibióticos	48	11.46%
Antiparasitarios	2	0.48%
Antiinflamatorios	43	10.26%
Citostáticos	2	0.48%
Anticonvulsivantes	7	1.67%
Otros	12	2.86%
N/E	305	72.79%
Total	419	100.00%

Fuente: Registros de Dermatología del Hospital General de Enfermedad Común IGSS zona 9, de enero de 2002 a diciembre de 2015

\*N/E (no especificada)

Otros fármacos que se reportaron con menor frecuencia fueron anticonvulsivantes (carbamazepina) citostáticos, antiparasitarios, alopurinol, complejo B, entre otros.



## 6. DISCUSIÓN

En este estudio se observó una prevalencia de farmacodermias de 0.25%, la cual equivale a aproximadamente 3 casos por cada 1000 pacientes hospitalizados, menor en comparación con México que en un estudio realizado por Chávez y Reinoso von<sup>1</sup> en el año reportó una incidencia del 34%.

La variabilidad de la prevalencia en comparación con otros estudios puede ser debido a que el Hospital General de Enfermedad IGSS zona 9 es un hospital de múltiples especialidades, por lo cual no se observan pacientes únicamente dermatológicos. También dicho hospital es una entidad descentralizada por lo cual los pacientes atendidos por otras unidades hospitalarias del IGSS no fueron tomados en cuenta.

En estudios realizados en México, Argentina y Brazil se determinó una mayor prevalencia de farmacodermias en pacientes de sexo femenino<sup>(1, 4, 6)</sup>, lo cual concuerda con los hallazgos del estudio ya que al momento de obtener la prevalencia por sexo se observó mayor riesgo en pacientes femeninas.

El grupo etario más afectado fueron entre la tercera y cuarta década de vida, siendo la edad media de 42 años. Menor al rango de edad reportado en el estudio realizado en México en pacientes hospitalizados en el servicio de Dermatología del Instituto Mexicano de Seguro Social, donde se reportó una edad media de 48 años<sup>(1)</sup>.

Según la literatura los pacientes más afectados son de edad avanzada, sin embargo en este estudio más del 50% de pacientes estaban entre las edades de entre 30 y 40 años de edad. Esto debido a que la población de atención del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social es mayormente Población Económicamente Activa, disminuyendo la cantidad de personas afiliadas de edad avanzada.

La mayoría de las toxicodermias son leves<sup>(25)</sup>, como se observó en este estudio. Aunque se describe a las reacciones exantemáticas como las más comunes, en este caso la reacción más frecuente el eritema fijo pigmentado con % seguido de exantema y reacción acneiforme. Entre las 5 farmacodermias más frecuentes se incluye el Síndrome de Stevens Johnson, aunque se describe como poco frecuente<sup>(3, 26)</sup>, representó el 4% de los casos documentados.

De los medicamentos documentados el grupo mayormente asociado fue de antibióticos, que se encontraron en el 11% de las reacciones documentadas, de los cuales los más frecuentes fueron amoxicilina y sulfametoxazol, aunque ninguno de estos medicamentos se asoció a reacciones severas. Resultados idénticos a los observados en el estudio realizado por Chávez y Reinoso-von en México, donde el primer lugar de medicamentos asociados es ocupado por antibióticos (sulfas y penicilinas) <sup>(1)</sup>. Esto debido a que ambos antibióticos son de primera línea en enfermedades comunes como: infección de tracto urinario, amigdalitis, faringitis, neumonía, gastroenteritis, sinusitis, otitis.

Además de ello, son medicamentos disponibles tanto en tiendas como en farmacias locales, y su bajo costo los hace más accesibles a los consumidores. Siendo así para este tipo de antibióticos, y antiinflamatorios como ibuprofén, acetaminofén y diclofenaco, Encontrados también como fármacos asociados, y de los cuales no se requiere receta médica para su adquisición.

Es importante mencionar que no en todos los casos registrados se especificaba el tipo de dermatosis, estos casos fueron incluidos en el estudio como reacciones no especificadas y representaron el 3.5% de las reacciones a lo largo de 12 años. En cuanto a los medicamentos asociados, se observó que en el 74.3% de los casos no se reportó el medicamento asociado. Esto debido a deficiencias en el registro de los casos de reacciones a fármacos. Pese al subregistro en los 12 años de estudio, ha habido una mejoría en cuanto a la documentación de los medicamentos asociados.

Se considera que cualquier medicamento puede generar cualquier tipo de reacción. El mecanismo de las reacciones a fármacos se clasifica en inmunitarios y no inmunitarios, siendo este último el más frecuente, asociado a dosis excesivas, efectos adversos, sin razón manifiesta, entre otras. Los medicamentos que se asocian a este tipo de reacciones son los mismos medicamentos asociados a este estudio (penicilinas, sulfonamidas, salicilatos y antiinflamatorios no esteroideos).

## 7. CONCLUSIONES

- 7.1 La farmacodermia más frecuente fue la erupción fija medicamentosa, seguida de exantema y reacción acneiforme. La mayor parte de las farmacodermias son leves.
- 7.2 Las dermatosis secundarias al uso de medicamentos se presentaron en el 0.25% de pacientes hospitalizados en el Hospital General de Enfermedad Común IGSS zona 9.
- 7.3 Existe mayor riesgo de padecer farmacodermias en pacientes hospitalizados de sexo femenino con una prevalencia de 0.29%, y de edad comprendida entre la tercera y cuarta década de vida.
- 7.4 En el Hospital General de Enfermedad Común IGSS zona 9 los fármacos que más frecuentemente se asocian a farmacodermias son los antibióticos, principalmente penicilinas y sulfas seguido de antiinflamatorios, y en casi el 100% de los casos solo se asoció un tipo de fármaco.





## 8. RECOMENDACIONES

A los médicos del Hospital General de Enfermedad Común:

- 8.1 Documentar en la historia clínica la farmacodermia diagnosticada y se debe reforzar el plan educacional del paciente al momento del egreso, ya que si bien la mayor parte de las reacciones documentadas han sido leves, una reincidencia aumenta el riesgo de que la siguiente reacción sea más grave.
- 8.2 Evaluar el riesgo-beneficio al momento de utilizar los medicamentos, y la indicación de los mismos. Ya que los fármacos asociados con mayor frecuencia son medicamentos de uso frecuente, de primera línea en diversas enfermedades, y de fácil acceso.
- 8.3 Notificar los casos individuales de reacciones adversas en piel por parte del personal médico, y documentarlo de la manera apropiada en las fichas de reporte obligatorio, para disminuir el subregistro de medicamentos asociados a las reacciones farmacológicas y el tipo de farmacodermias observadas.

}

## **9. APORTES**

El trabajo realizado contribuye como de base de datos para una panorámica respecto a la situación hospitalaria de reacciones medicamentosas del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, y como fundamento para estudios posteriores.



## 10. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chávez F, Reynoso C, Rodríguez N. Prevalencia de las farmacodermias en pacientes hospitalizados en el Servicio de Dermatología de la UMAE del Centro Médico Nacional de Occidente. Periodo 2004 – 2012. *DermatolRevMex* 2014; 58 (4): 339-345.
2. Alonzo L, López L. Diagnóstico diferencial de reacciones medicamentosas adversas. *Rev Cent Dermatol Pascua*. 2000; 9 (2): 120-125.
3. Arenas R. Dermatosis reaccionales. En: Arenas R. *Atlas dermatología, diagnóstico y tratamiento*. 3 ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana; 2005: p. 59-62.
4. Recarte M. Prevalencia de Reacciones en piel provocadas por medicamentos cardiológicos [en línea] [tesis Médico]. Argentina: Universidad Abierta Interamericana Sede Regional Rosario, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud; 2008. [consultado 10 Feb 2015]. Disponible en: <http://imgbiblio.vaneduc.edu.ar/fulltext/files/TC087293.pdf>
5. Copstein B. Farmacodermias No hospital universitário: 5 anos de estudo [en línea] [tesis Médico]. Brazil: Universidade Federal de Santa Catarina, Facultad de Ciencias Médicas; 2003. [consultado 10 Feb 2015]. Disponible en: <https://repositorio.ufsc.br/bitstream/handle/123456789/114292/201437.pdf?sequence=1>
6. Cavariani M, Fernandes L, Gonçalves T, Abbade J. Reações cutâneas desencadeadas por drogas. *AnBrasDermatol* [en línea] Jun 2008. [consultado 11 Feb 2015]; 83 (3): 227-232. Disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-05962008000300006](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-05962008000300006)
7. World Health Organization. Dept of essential drugs and medicines policy. La farmacovigilancia: garantía en el uso de los medicamentos [en línea] Ginebra: OMS (Serie Informes Técnicos; WHO/EDM/2004.8); 2004. [consultado 10 Feb 2015]. Disponible en: [https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/10665/68862/1/WHO\\_EDM\\_2004.8\\_spa.pdf](https://extranet.who.int/iris/restricted/bitstream/10665/68862/1/WHO_EDM_2004.8_spa.pdf)
8. Aguilar J, Calvi R. Toxicodermias. Erupciones cutáneas por fármacos. *GacMed Bol*. 2008; 31 (1): 65-67

9. Hernández A, Vega E, Hojyo M. Epidemiología de las reacciones cutáneas adversas a fármacos, en el Servicio de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González. *Dermatología RevMex*. 2011; 55(6): 327-333.
10. Oliva P, Juárez Y. Capacitación sobre farmacovigilancia al personal de salud del Hospital General de Accidentes (HGA) del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social (IGSS) [en línea] [tesis Maestría Atención Farmacéutica]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia; 2009. [consultado 10 Mar 2015]. Disponible en: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_3036.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_3036.pdf)
11. Pozuelos T. Farmacovigilancia del tratamiento con antirretrovirales en la Clínica de Enfermedades Infecciosas del Hospital Roosevelt (Estudio retrospectivo del año 2007 al 2011) [en línea] [tesis Química Farmacéutica]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia; 2012. [consultado 10 Mar 2015]. Disponible en: [http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06\\_3301.pdf](http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/06/06_3301.pdf)
12. Del Valle D. Farmacovigilancia del tratamiento etiológico de la enfermedad de Chagas en pacientes del Hospital Roosevelt (Estudio retrospectivo 2004-2007) [tesis Química Farmacéutica]. Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia; 2008.
13. Gaitán G, Cerna L. Implementación del programa de farmacovigilancia en el servicio de consulta farmacoterapéutica y toxicológica –SECOTT– en el Hospital Roosevelt Guatemala [tesis Química Farmacéutica]. Guatemala: Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia; 2008.
14. Faus M, Amariles P, Silva M, Sabater D, Ferrer I, Parras M. Atención farmacéutica. Conceptos, procesos y casos prácticos. 3 ed. España: Ergon; 2008.
15. Mora M. Implementación del sistema de farmacovigilancia en pacientes de hospitalización del área clínica y ginecológica en el Instituto Ecuatoriano de Seguridad Social IESS-Riobamba [tesis Bioquímico Farmacéutico] [en línea]. Ecuador: Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Facultad de Ciencias, Escuela de Bioquímica y Farmacia; 2008 [consultado 10 Mar 2015]. Disponible en: <http://dspace.esPOCH.edu.ec/bitstream/123456789/1167/1/56T00276.pdf>
16. Guatemala. Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social. Organización Panamericana de la Salud. Guatemala, perfil farmacéutico nacional [en línea]

Guatemala: MSPAS, OPS, OMS; 2012 [consultado 5 Mar 2015]. Disponible en:  
[http://www.who.int/medicines/areas/coordination/pscp\\_guatemala\\_sp.pdf](http://www.who.int/medicines/areas/coordination/pscp_guatemala_sp.pdf)

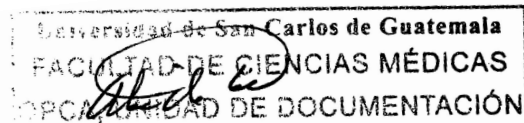
17. Giachetto G, Danza A, Lucas L, Cristiani F, Cuñetti L, Vázquez X, Greczanik A. Hospitalizaciones por reacciones adversas a medicamentos y abandono del tratamiento farmacológico en el hospital universitario. *RevMedUrug.* 2008; 24 (2): 1102.
18. Vial V, Andino R, Zegpi M, González S, Conlledo R. Reacción adversa a medicamentos (RAM) fija generalizada debido a gemfibrozilo (GMZ). A propósito de un caso. *Rev Argent Dermatol.* 2014; 95(4): 782-788
19. Trujillo M, Vásquez L. Características clínicas y epidemiológicas de las toxicodermias en pacientes hospitalizados del Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia, 2007-2009. *Rev AsocColomb Dermatol.* 2012; 20 (3): 231-236
20. Hernández Salazar A, Vega Memije E, HojyoTomoka MT. Epidemiología de las reacciones cutáneas adversas a fármacos en el Servicio de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González. *DermatolRevMex.* 2011; 55:327-333.
21. De La Torre C, Suh H. Advances in the Diagnosis of Drug Eruptions. *Actas Dermosifiliogr.* 2013; 104 (9): 782-788
22. De la Torre C, Suh H. Novedades en el diagnóstico de las toxicodermias. *Actas Dermosifiliogr.* 2013; 104(9): 782-788.
23. Abarca L, Mawyin C, Peñafiel J, Soto R. Toxicodermias medicamentosas. *MedPre.* 2012 Abril; 2(1): 40-49
24. Tassier C, Anodal M, Villani M, Sánchez G, Merola G. Farmacodermias: un estudio prospectivo. *Dermatol Argent.* 2014; 20(3): 176-186
25. Lezcano L, Di Martino B, Rodríguez M, Knopfmacher O, Bolla L. Necrólisis epidérmica toxica, descripción de dos casos. Erupción cutánea severa producida por fármacos comunes. *OurDermatol Online.* 2013; 4 (4): 517-521.
26. Ríos J, Ríos M. El concepto P-I: una nueva teoría inmunológica sobre las reacciones cutáneas asociadas a fármacos. *Revmédcient.* 2011; 24(1): 20-32
27. García-Patos Briones V, García D. Toxicodermias. En: *Protocolos diagnósticos y terapéuticos en dermatología pediátrica.* 2 ed. España: Asociación Española de Pediatría; 2007; p 385-92.
28. Cervini A, Bruján M, Martín A. Farmacodermias en la infancia. *Dermatol Argent.* 2011; 17(2): 100-107.

29. Valle L. Enfermedades maculosas. En: Valle L. Dermatología general: enfoque práctico. 2 ed. Argentina: Editorial Dunken; 2012: p 266
30. Pérez L, García J, Allegue F, Zulaica A. Exantema fijo medicamentoso múltiple probablemente inducido por ácido mefenámico. *Actas Dermosifiliogr.* 2013; 104 (01): 85-86
31. Olmos E. Toxicodermias medicamentosas [en línea] Colombia: TechCOM; 2010 [consultado 5 Mar 2015] Disponible en: <http://piel-l.org/libreria/item/562>
32. Sánchez L, Ponce M, Cabanillas J. Urticaria aguda. *DermatolPeru* 2012; 22 (1): 54-63.
33. Elgueta A, Luzoro A, Martínez MJ, León M, Pérez L. Eritema multiforme ampollar extenso asociado a infección por virus herpes simplex. *Rev. Argent. Dermatol.* 2009; 90 (4): 210-216.
34. De Carvalho R, De Santana T, Da Silva J, De Melo D, De Oliveira E, Amorim A. Eritema multiforme mayor desencadenado por antimicrobianos. *Rev Cubana Estomatol.* 2010; 47 (1): 115-121
35. Arroyo L, Cheung C. Eritema multiforme secundario al uso de carbamazepina: Reporte de un caso. *Revméd. Costa Rica Centroam.* 2005; 72 (570): 19-23.
36. Conforti R, Ferrerira M, Abeldaño A, La Forgia M, Pellerano G, Kien C. Síndrome de Stevens-Johnson: necrólisis epidérmica tóxica asociada a lamotrigina: presentación de un caso. *Dermatol Argent.* 2007; 13(3): 190 -194.
37. Sotelo N. Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en los niños. *GacMedMex.* 2012; 148: 265.275.
38. Conforti R, Ferreira M, Abeldaño A, La Forgia M, Pellerano G, Kien Cristina. Síndrome de Stevens-Johnson. Necrólisis epidérmica tóxica asociada a lamotrigina. Presentación de un caso. *Dermatol Argent.* 2007; 13:190-194.
39. Cuellar L, Sehtman A, Del Sel J, Allevato M, Cabrera H. Síndrome DRESS desencadenado por psicofármacos. *ActTerapDermatol.* 2007; 30: 304 – 308.
40. Sánchez X, Merlano C, Cruz C. Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). *RevAsocDermatol.* 2008; 16(3): 208-210.
41. Romero L, Abeldaño A. Efectos adversos dermatológicos de los inhibidores del factor de crecimiento epidérmico. *Dermatol Argent* [en línea] 2012 [consultado 14



Mar 2015]; 18 (1): 18-29. Disponible en:  
<http://www.dermatolarg.org.ar/index.php/dermatolarg/article/viewFile/856/469>

42. Martín T, Del Boz J, Martínez S, Gutiérrez V. Erupciones acneiformes en ocho pacientes tratados con inhibidores del receptor de crecimiento epidérmico. Med Cutan IberLat Am. 2009; 37 (2): 79-84.
43. Segaeert S, Van Cutsem E. Clinical signs, pathophysiology and management of skin toxicity during therapy with epidermal growth factor receptor inhibitors. Ann Oncol. 2005; 16: 1425-1433
44. González M, Díaz A, Santos A, Bas C. Manifestaciones cutáneas de nuevas drogas oncológicas: inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico y prodrogas del 5-fluorouracilo. Dermatol Argent. 2008; 14: 276-280.
45. Eguren C, Domínguez I, Santiago D, García A. Erupción acneiforme inducida por erlotinib que respeta el área de piel previamente irritada. Actas Dermosifiliogr. 2010; 101(2): 186-187.
46. Rodríguez L, García J, Giral C, Hernández D, Jasso L. Farmacovigilancia III. La experiencia internacional. Rev MedIMSS. 2005; 43:131-140.





## 11. ANEXOS

### Anexo 1

#### Legislación de Farmacovigilancia



Ministerio de Salud Pública  
y Asistencia Social

DIRECCION GENERAL DE REGULACION, VIGILANCIA Y CONTROL DE LA SALUD  
DEPARTAMENTO DE REGULACIÓN Y CONTROL DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y AFINES  
Sta calle final 2-10 Colonia Valles de Vista Hermosa Zona 15  
VENTANILLA DE SERVICIOS DEL MINISTERIO DE SALUD  
Sta av. 13-27 zona 9, tel. 236-299-80

1

#### **NORMATIVA 18-2002** **Guatemala 2 de Mayo del 2002**

##### **1. BASE LEGAL.**

###### **LA JEFE DEL DEPARTAMENTO DE REGULACION Y CONTROL DE PRODUCTOS FARMACEUTICOS Y AFINES CONSIDERANDO QUE:**

El Reglamento para el Control Sanitario de los Productos Farmacéuticos y Afines en su artículo 4 confiere a este Departamento la potestad de emitir los normativos y formularios necesarios para la puesta en práctica de los diferentes procesos y procedimientos que se detallan en el presente reglamento,

###### **CONSIDERANDO QUE:**

En el Reglamento Orgánico del Ministerio, Acuerdo Gubernativo No. 115-99 artículo 35 le asigna funciones para diseñar, emitir, actualizar y reajustar periódicamente las normas técnicas para el control y seguridad de productos farmacéuticos y Afines.

###### **BASADA EN LOS SIGUIENTES ARTICULOS:**

Artículo 96 de la Constitución Política de la República de Guatemala, artículo 174 del Código de Salud, artículos del 88 al 95 del Reglamento para el Control Sanitario de los Medicamentos y Productos Afines.

###### **ACUERDA:**

###### **EMITIR LA PRESENTE NORMATIVA**

###### **COMITÉ DE FARMACOVIGILANCIA EN HOSPITALES**

##### **2. DEFINICIÓN**

Comité conformado por miembros que laboran en un hospital, cuyos integrantes son: un médico, una enfermera graduada y un farmacéutico, cuando exista en la institución, capacitados por el Programa Nacional de Farmacovigilancia, para realizar acciones de vigilancia sobre los medicamentos que se consumen en esa institución.

##### **3. OBJETIVOS**

- 3.1 Descentralizar las acciones de divulgación del Programa Nacional de Farmacovigilancia.
- 3.2 Apoyar al Programa Nacional de Farmacovigilancia en vigilar la acción de los medicamentos en su hospital y aportar información válida que permita regular políticas de uso racional de los medicamentos.
- 3.3 Establecer un medio de comunicación bidireccional efectivo entre su localidad y el programa Nacional de Farmacovigilancia.

#### **4. FUNCIONES**

- 4.1 Representar al Programa Nacional de Farmacovigilancia
- 4.2 Trasladar la información del Programa Nacional de Farmacovigilancia al personal de su hospital
- 4.3 Promover la notificación de eventos adversos en el hospital
- 4.4 Capacitar al personal de salud de su localidad en la identificación de reacciones adversas y fallos terapéuticos
- 4.5 Capacitar al personal en el uso adecuado de la boleta amarilla para notificar eventos adversos.
- 4.6 Socializar boletines enviados por el Programa Nacional de Farmacovigilancia.

#### **5. VIGENCIA**

Inmediata a su emisión

## Anexo 2

### Acuerdo de Farmacovigilancia del IGSS



*Instituto Guatemalteco de Seguridad Social*  
*Ciudad de Guatemala, C. A.*

Dirección Postal: Apartado 349  
PBX 2412-1224

#### ACUERDO No. 30/2009

**EL GERENTE DEL INSTITUTO GUATEMALTECO DE SEGURIDAD SOCIAL,**

#### **CONSIDERANDO:**

Que el Acuerdo 52/2006 de Gerencia, establece dentro de las funciones de la Comisión Terapéutica Central, fortalecer el Programa de Farmacovigilancia y actuar como órgano responsable de la conducta a seguir con este programa.

Que derivado de la función dada a la referida Comisión Terapéutica Central y de la experiencia obtenida en la observancia de dicha función, es necesario llevar a cabo la recopilación de información sobre seguridad de medicamentos que permitan la evaluación constante de la relación beneficio/riesgo y la toma de decisiones oportunas, orientadas a minimizar, comunicar y prevenir el riesgo asociado a los medicamentos en el Instituto para dar cumplimiento a lo que establecen los Acuerdos Gubernativo No. 712-99 del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social y No. 52-2006 de la Gerencia del Instituto.

Que es necesario fortalecer todas las acciones que garanticen el uso racional y seguro de los medicamentos.

#### **POR TANTO:**

En uso de las facultades legales que le otorga la Ley Orgánica del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social, Decreto 295 del Congreso de la República de Guatemala,

#### **ACUERDA:**

Emitir el siguiente:

#### **MANUAL DE NORMAS Y PROCEDIMIENTOS DEL PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA**

**ARTÍCULO 1.** Para facilitar el cumplimiento que le corresponde a las dependencias involucradas, el manual se deberá aplicar conforme el contenido de las normas y procedimientos que se citan posteriormente.



### **Anexo 3**

## **Descripción General del Hospital General de Enfermedad Común IGSS**

### **Hospital General de Enfermedad Común**

Es el hospital de mayor envergadura con el que cuenta el IGSS para brindar servicios médicos, también es el de mayor resolución a nivel institucional y el de mayor aceptación de referencias realizadas por otras unidades para la resolución y atención de casos médicos. Su mayor servicio lo presta a nivel de tratamiento de casos que requieren hospitalización médica, así también cuenta con Servicio de Atención de Emergencias Médicas (pediátrica y adultos), servicio el cual está abierto las 24 horas del día los 365 días del año. Las especialidades médicas que se mencionaron en la Unidad de Consulta Externa de Enfermedades, son las mismas que se brindan a nivel del Hospital General de Enfermedades, donde todos los médicos de esas especialidades atienden a los derechohabientes que se encuentran hospitalizados o que acuden al servicio de emergencia, agregándose la especialidad de Medicina Interna. Además, este hospital cuenta con una Unidad de Transplante Renal con donador vivo y donador cadavérico; también hay servicio de Patología y Citología, en donde se realizan los estudios anatomopatológicos. Este hospital, aparte de los servicios médicos especializados mencionados, cuenta con Banco de Sangre y Laboratorio Clínico de alta eficiencia y calidad. Así también posee varias ambulancias, Servicio de Farmacia y área destinada a la realización de estudios de Rayos "X", ultrasonidos y fluoroscopias, y otros. El Hospital General de Enfermedades cuenta con dos grandes divisiones, una es el área de adultos y la otra es el área pediátrica.

**Fuente:** Instituto Guatemalteco de Seguridad Social [En línea]. Guatemala 2015; [3 Mar 2015]. Disponible en: <http://www.igssgt.org/>.

Anexo 4

Universidad de San Carlos de Guatemala  
Instituto Guatemalteco de Seguridad Social

Instrumento de Recolección de Datos  
Prevalencia de Farmacodermias 2002 – 2015

Año:

Sexo	Edad	Dermatosis	Moderada/ Severa/ Leve	Nombre de los fármacos	No. de fármacos asociados

**ANEXO 5**  
**TABLAS DE DATOS**

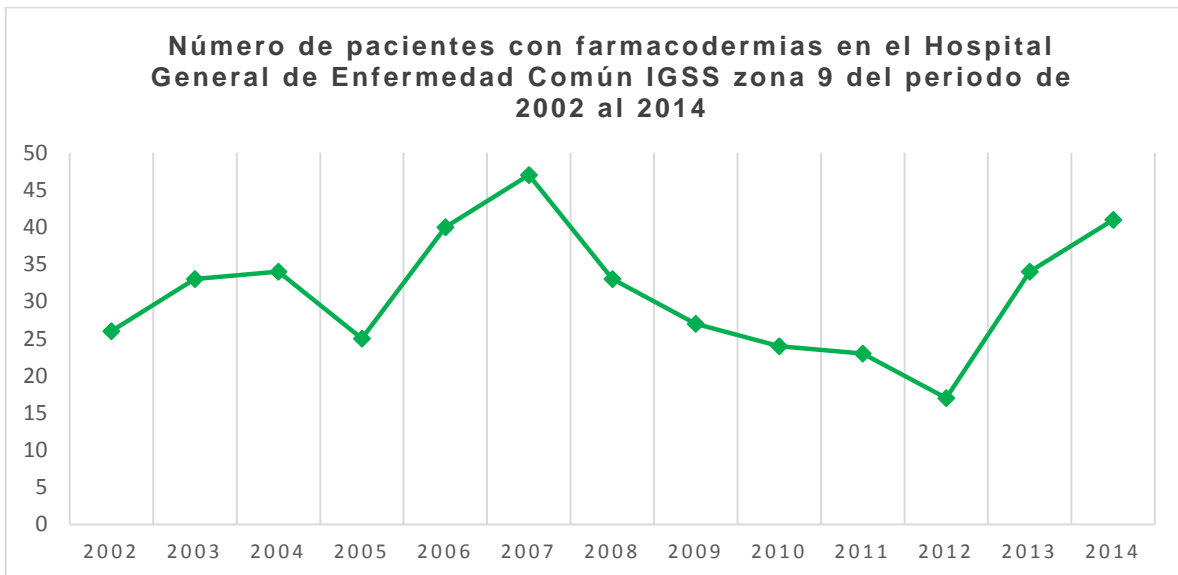
**Cuadro 4**

Pacientes por sexo y año ingresados en el Hospital General de Enfermedad Común IGSS zona 9 durante el periodo de enero de 2008 a Diciembre de 2014

	<b>2008</b>	<b>2009</b>	<b>2010</b>	<b>2011</b>	<b>2012</b>	<b>2013</b>	<b>2014</b>
<b>Masculinos</b>	5030	6585	6785	6930	7598	7541	7713
<b>Femeninos</b>	3104	4331	4558	4516	5242	5188	5418
<b>TOTAL</b>	8134	10916	11343	11446	12840	12729	13131

Fuente: Datos proporcionados por el departamento de Estadística del Hospital General de Enfermedad Común del año 2002 al 2008

**Gráfica 4**



Fuente: Registros de Dermatología del Hospital General de Enfermedad Común IGSS zona 9 de enero de 2002 a marzo del 2015



### Cuadro 5

Farmacodermias presentadas en pacientes ingresados en el Hospital General de Enfermedad Común durante el periodo de 2002 al 2014

<b>Dermatosis</b>	<b>No. De Casos</b>
EFD	112
Eccema	11
Exantema	98
Dermatitis	4
Urticaria	6
Reacción acneiforme	96
Vasculitis	3
Eritema polimorfo/multiforme	27
Eritrodermia	13
Fotosensibilidad	9
SSJ	16
NET	6
N/E	18
Total	419

Fuente: Registros de Dermatología del Hospital General de Enfermedad Común IGSS zona 9 de enero de 2002 a marzo del 2015

EFD: Eritema Fijo Pigmentado

SSJ: Síndrome de Steven Johnson

NET: Necrólisis epidérmica Tóxica

N/E: No especificada

### Cuadro 6

Medicamentos asociados a farmacodermias en pacientes ingresados en el Hospital General de Enfermedad Común IGSS zona 9de enero de 2002 a marzo de 2015

MEDICAMENTOS					% Sobre Total
Tipo	Grupo Farmacológico	Fármaco	Casos	%	
Antibióticos	Tetraciclinas	Tetraciclina	2	1.8%	11.5%
	Penicilinas	Amoxicilina	12	10.5%	
		Macrólidos	Claritromicina	1	
	Sulfas	Sulfametoxazol	17	14.9%	
		Quinolonas	Ofloxacina	7	
			Ciprofloxacina	4	
	Cefalosporinas	Cefexime	1	0.9%	
	Carbapenémicos	Vancomicina	3	2.6%	
Meropenem		1	0.9%		
Antiparasitarios		Cloroquina	1	0.9%	0.5%
		Albendazol	1	0.9%	
Antiinflamatorios	AINEs	Diclofenaco	7	6.1%	10.3%
		Ibuprofén	3	2.6%	
		Naproxeno	1	0.9%	
		N/E	1	0.9%	
		Aceclofenaco	1	0.9%	
		Acetaminofén	1	0.9%	
		Pirazolonas	1	0.9%	
		Metocarbamol	1	0.9%	
		Meloxicam	1	0.9%	
		Piroxicam	7	6.1%	
	Oxicam	2	1.8%		
Esteroides	N/E	17	14.9%		
Cistostáticos	N/E	N/E	2	1.8%	0.5%
Anticonvulsiantes	Benzodiacepinas	Carbamacepina	7	6.1%	1.7%
Otros		Sildenafil	1	0.9%	2.9%
		Caspofungina	1	0.9%	
		Aciclovir	1	0.9%	
		Insulina	1	0.9%	
		Alopurinol	2	1.8%	
		Complejo B	3	2.6%	
		Pentoxifilina	1	0.9%	
		Dimenhidrinato	1	0.9%	
		Fluconazol	1	0.9%	

Fuente: Registros de Dermatología del Hospital General de Enfermedad Común IGSS zona 9de enero de 2002 a marzo del 2015