

11212

Autorizó a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: Amparo Hernández

Salazar

FECHA: 29 / 09 / 04

FIRMA: AHS



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

División de Estudios de Postgrado

Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

Epidemiología de las reacciones cutáneas adversas a medicamentos en el servicio de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

TESIS

que para obtener el título de
ESPECIALISTA EN DERMATOLOGÍA

Presenta:

Dra. Amparo Hernández Salazar

México D.F.

SEPTIEMBRE 2004



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

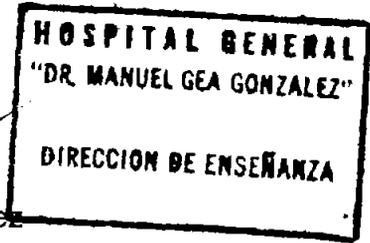
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

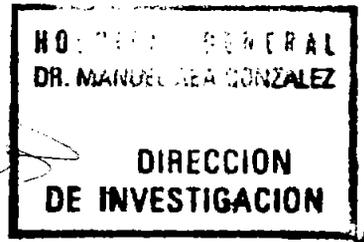
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIONES

Dr. Francisco Javier Rodríguez Suárez
Jefe de Enseñanza



Dra. Ana Flisser
Directora de Investigación
Presidenta de las Comisiones de Ética y de Investigación



Dr. Luciano Domínguez Soto
Jefe de la División de Dermatología

Dra. María Elisa Vega Memije
Asesor de Tesis

AGRADECIMIENTOS

Dr. Luciano Domínguez Soto
Dra. María Teresa Hojyo Tomoka
Dra. María Elisa Vega Memije
Médicos adscritos y residentes de Dermagea

Por su amistad y enseñanza

A mi esposo Antonio Chávez Díaz

Por su amor y apoyo constante

A mis padres y Hermano

Por ser ejemplares

A Mica

Por los momentos compartidos

**Epidemiología de las reacciones cutáneas adversas a medicamentos en el
servicio de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González"**

Hernández-Salazar Amparo, Lacy Niebla Rosa María, Vega Memije María Elisa

* Residente de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea
González" Salvador Zubirán

** Jefe del Departamento de Dermatopatología Hospital General "Dr. Manuel
Gea González" Salvador Zubirán

*** Jefe de Investigación y médico adscrito de la División de Dermatología del
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

Palabras Clave: Reacción adversa a medicamentos, exantema morbiliforme,
eritema multiforme, fotosensibilidad, reacciones cutáneas graves

Correspondencia:

Dra. Amparo Hernández Salazar
Departamento de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea
González"

Calzada de Tlalpan 4800, Delegación Tlalpan. México, D.F.
México, CP 1400

Tel 55 062989

Resumen

Introducción: La prescripción de medicamentos es una práctica muy frecuente en la terapéutica médica, sin embargo su uso no está exento de riesgos. Cualquier fármaco puede condicionar manifestaciones adversas. Muchas de ellas se manifiestan en la piel.

Objetivo: Determinar las características epidemiológicas de las reacciones cutáneas adversas a fármacos en un Servicio de Dermatología con atención a población abierta

Material y Métodos: Se revisó a los pacientes que acudieron a la consulta del servicio de Dermatología entre el 1º de diciembre de 2003 y el 31 de agosto de 2004. Aquellos con diagnóstico clínico de reacción a fármacos fueron incluidos. Se realizó un estudio epidemiológico para encontrar las características de los pacientes afectados y el tipo de reacción que presentaron. En los casos de duda diagnóstica se tomaron biopsias por sacabocado.

Resultados: En 8322 pacientes se encontraron 61 pacientes con farmacodermias (0.73%). Hubo un discreto predominio en mujeres 1.65:1 Las enfermedades de base principalmente relacionadas fueron: sujetos sanos 31%, hipertensión arterial sistémica 23.9% y diabetes mellitus 9.9%. Los fármacos que más se asociaron fueron: el trimetoprim con sulfametoxazol 14%, piroxicam 11.4% y carbamacepina 8.6%. Las dermatosis que se reportaron con mayor frecuencia fueron: exantemas morbiliformes 26.2%, eritema pigmentado fijo 18%, y fotosensibilidad 14.8%. Hubo 5 reacciones graves, 2 síndromes de Stevens Johnson, un síndrome de hipersensibilidad, una eritrodermia y una vasculitis. Los 4 primeros requirieron hospitalización. No hubo mortalidad en el grupo estudiado.

Conclusión: Las reacciones cutáneas a fármacos tienen una incidencia baja en la consulta externa del servicio de Dermatología del hospital. Se encontró una alta frecuencia de fotosensibilidad, eritemas pigmentados fijos y reacciones tipo dishidrosis por encima de lo reportado en la literatura. Es indispensable la farmacovigilancia para conocer las características de los pacientes más susceptibles así como los medicamentos que se asocian con mayor frecuencia.

Palabras Clave: Reacción adversa a medicamentos, exantema morbiliforme, eritema multiforme, fotosensibilidad, reacciones cutáneas graves

Abstract

Introduction: Drug prescription is a common practice in medicine, however it is not risk-free. Any drug can cause adverse drug reactions. The skin frequently shows this reactions.

Objective: To find those epidemiologic characteristics of cutaneous adverse drug reactions in an outpatient clinic of Dermatology in Mexico.

Material and Methods: Every patient who came to the clinic from December 1st to august 31th was reviewed. Those with clinical diagnosis of cutaneous drug reaction were included. An epidemiologic form was fulfilled with their data. Biopsies were obtained from those cases with no precise diagnosis.

Results: We reviewed 8322 patients and found 61 patients with cutaneous drug reactions (0.73%). Women were more affected than men in a 1.65:1 proportion. Healthy people 31%, systemic arterial hypertension 23.9% and diabetes mellitus 9.9% were the most common base illness reported. Trimetoprim and sulfametoxazol 14%, piroxicam 11.4% and carbamazepine 8.6% were the most frequent drugs related. Cutaneous clinical diagnosis seen more often were: Morbilliform exanthems 26.2%, fixed drug eruptions 18% and photosensitivity 14.8% . We found 5 patients with severe adverse drug reactions, four of them had to be hospitalized because of it. Nobody died in this study.

Conclusion: Adverse drug reactions have a low incidence in this outpatient clinic. Photosensitivity, fixed drug eruptions and dishidrosis "like" eruptions were more frequent than reported in the literature. Drug monitoring is needed to know more about this reactions and patients who are more susceptible.

Key words: Adverse drug reactions, morbilliform exanthems, multiform erythema, photosensitivity, severe adverse cutaneous drug reactions.

Introducción

La prescripción de medicamentos es una de las prácticas más comúnmente utilizadas en la terapéutica médica. En el año 2000, solo en los Estados Unidos se registraron 2.2 billones de recetas.¹

La administración de cualquier fármaco tiene riesgos; por lo tanto es indispensable contar con información sobre la seguridad y eficacia de las sustancias que normalmente se utilizan para el tratamiento de los pacientes.

Los datos epidemiológicos con los que se cuenta sobre las reacciones a fármacos son pocas^{2,3,4}. La mayoría son reportes de casos o descripciones enfocadas a las manifestaciones más severas.

Los pobres conocimientos epidemiológicos se deben a la dificultad para establecer la incidencia de estos eventos⁵ sobre todo en los países en vías de desarrollo como México, donde no contamos con bases de datos automatizadas donde el médico de primer contacto identifique y de a conocer la presencia de reacciones adversas a los medicamentos,^{1,5} o bien a la dificultad para identificar las lesiones dermatológicas relacionadas, ya que tienen manifestaciones clínicas muy variadas. Clásicamente se les ha dividido en leves y graves. Entre las leves se encuentra la urticaria, el exantema morbiliforme, el eritema pigmentado fijo, el eritema multiforme y entre las graves el Síndrome de Stevens Johnson, la Necrólisis Epidérmica Tóxica, el angioedema, los síndromes de hipersensibilidad, la enfermedad del suero. Las primeras suelen limitarse a la piel y solo causan molestias al individuo que las

padece, pero las graves se acompañan de manifestaciones sistémicas, daño a órganos internos y pueden condicionar la muerte.^{2,3,4,5}

Aunque cualquier persona puede presentar una reacción cutánea a medicamentos se ha encontrado que los pacientes con algún tipo de inmunocompromiso como los pacientes con SIDA o los pacientes con lupus eritematoso generalizado tienen una predisposición mayor que la población general a presentar una farmacodermia. En el caso de los pacientes con SIDA se ha calculado un riesgo entre 7 y 9 veces mayor que la población general^{6,7} y en un estudio realizado en México en un hospital de 3er nivel de atención se encontró un riesgo 4.68 veces mayor en las pacientes con lupus eritematoso generalizado.⁸ Sin embargo se desconocen las características de los pacientes con este tipo de reacciones que acuden al Servicio de Dermatología de un hospital con atención a población abierta.

Objetivo

Determinar las características epidemiológicas de las reacciones cutáneas adversas a fármacos en un Servicio de Dermatología con atención a población abierta

Material y Método

Se realizó un estudio descriptivo, abierto, observacional, prospectivo, transversal.

Se valoró a los pacientes que acudieron a la consulta externa del servicio de Dermatología del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" del 1º de

diciembre de 2003 al 31 de agosto de 2004. El protocolo de investigación fue aprobado por el comité de ética de la institución.

Aquellos pacientes que tenían el diagnóstico clínico de reacción a fármacos se les invitó a participar en el estudio bajo consentimiento informado. Se obtuvieron los datos generales del paciente (edad, sexo, enfermedades concomitantes) por qué motivo consumió el medicamento sospechoso y si tenía o no antecedentes de alergia a algún medicamento.

Por los hallazgos clínicos se determinó el tipo de farmacodermia que presentaba cada paciente.

Se tomaron iconografías y en caso de duda en el diagnóstico clínico se les tomó biopsia de piel con un sacabocado de 4 mm.

Las biopsias fueron revisadas en el servicio de Dermatopatología y corroboraron el diagnóstico de reacción a medicamentos.

Resultados

En la consulta externa del servicio de dermatología en el periodo del 1° de diciembre de 2003 al 31 de agosto de 2004 se valoraron a 8322 pacientes identificándose 61 reacciones a medicamentos correspondientes al 0.73% de las consultas.

Treinta y ocho pacientes afectados fueron mujeres (62.3%) y 23 fueron hombres (37.7%), en una proporción mujer: hombre de 1.65:1.

No hubo predominio por un grupo de edad presentándose desde los 5 hasta los 82 años con un promedio de 44.6 años.

Las enfermedades de base de relacionadas con los casos fueron: sujetos sanos 31%, hipertensión arterial sistémica 23.9%, diabetes mellitus 9.9%,

crisis convulsivas (5.6%) y el resto presentaban otras enfermedades (29.6%).
(Tabla 1)

Los fármacos que fueron implicados con mayor frecuencia fueron el trimetoprim con sulfametoxazol 14% piroxicam 11.4%, carbamacepina 8.6%, penicilina 4.2%, otros antiinflamatorios no esteroideos 4.2% y en 10% no se pudo identificar al fármaco causante. (Tabla 2).

Por grupo de medicamentos los antibióticos fueron los más asociados con un 28.5%, AINES 20% y tratamientos antihipertensivos 11.4%.

Los tipos clínicos de reacción cutánea diagnosticados fueron: exantemas morbiliformes 26.2%, eritema pigmentado fijo 18%, fotosensibilidad 14.8%, reacción tipo dishidrosis 8.2%, todos asociados a piroxicam y de eritema multiforme 8.2%.

De los casos de fotosensibilidad se encontró que 55% estaban relacionados con tratamientos antihipertensivos y 18.5% con piroxicam.

Además se presentaron casos poco frecuentes como la pustulosis exantemática aguda generalizada y 5 casos graves, 2 pacientes con síndrome de Stevens Johnson, un síndrome de hipersensibilidad, una eritrodermia por fármacos y una vasculitis secundaria a medicamentos.

Los medicamentos con mayor frecuencia asociados a reacciones graves fueron carbamacepina (40%) y TMP/SMZ (40%). (Tabla 3) Cuatro pacientes fueron ingresados por la farmacodermia (6.6%). No se presentó mortalidad asociada a las reacciones cutáneas medicamentosas.

Las reacciones cutáneas se presentaron dentro de los primeros 7 días de haber recibido el medicamento en un 57.4%, pero hubo otras reacciones como las de fotosensibilidad y las reacciones a carbamacepina que se presentaron

alrededor de 31 días después de haber ingerido el medicamento constituyendo el 14.8%.

Se realizaron 13 biopsias, en los casos donde no estaba clara la asociación con el medicamento. Dos casos de fotosensibilidad, 3 de reacción eccematosa, uno con reacción pitiriasiforme, un eritema multiforme, 2 con exantemas morbiliformes, 2 de reacción tipo dishidrosis, en los casos graves de síndrome de hipersensibilidad y vasculitis por fármacos. En todos ellos se reportaron hallazgos compatibles con reacción a fármacos descartando otras etiologías.

El 24.6% de los pacientes referían historia de alergia a algún medicamento, sin embargo a 6 de los 15 pacientes que reportaron el antecedente se les prescribió el fármaco al que eran alérgicos. (40%)

Discusión

La piel es uno de los órganos más afectados por los medicamentos y un sitio donde se manifiestan con frecuencia las reacciones adversas.^{2,3}

Aunque en este estudio se encontró una incidencia de 0.73% de farmacodermias (61 casos en 8322 pacientes) consideramos que es baja para un estudio realizado en la población general. Debemos considerar que la incidencia real en México debe ser mucho más alta y está sub-reportada ya que no todos los pacientes acuden al médico o bien son tratados en el primer nivel de atención y sólo algunos casos llegan con el especialista. Según lo reportado en la literatura las reacciones cutáneas se presentan entre el 2 y el 8% de los pacientes hospitalizados^{9,10,11}, pero estos estudios no se llevaron a cabo en población abierta. En un estudio realizado en México en un Hospital de 3er nivel de atención se encontró una incidencia de farmacodermias en los

pacientes hospitalizados de 0.7%, también más baja de lo reportado a nivel mundial⁸. Sería conveniente realizar estudios más amplios en México y determinar si realmente son menos frecuentes en el país las reacciones a medicamentos.

Tal como se ha reportado hay un discreto predominio en el sexo femenino sobre el masculino en una proporción de 1.65:1, aunque aún no se ha logrado determinar porqué el sexo femenino se ve más afectado.^{2,3}

También se encontró que las reacciones cutáneas se pueden presentar a cualquier edad y afectan desde los niños hasta los ancianos. Los adultos mayores de 41 años, que generalmente tienen patologías concomitantes y por lo tanto consumen mayor cantidad de medicamentos fueron los más afectados (45.9%). En especial en estos pacientes es difícil determinar el fármaco causante de la reacción por la polifarmacia¹² y la falta de un patrón específico de reacción para cada fármaco.^{2,3,13}

Entre las enfermedades de base más frecuentemente reportadas se encontró que un 23.9% tenían hipertensión arterial sistémica, una entidad de alta prevalencia entre la población mexicana según lo reportado en la Norma Oficial Mexicana del 2001.¹⁴

De los 16 pacientes hipertensos captados en este trabajo, 5 presentaron reacción de fotosensibilidad. Esta asociación se puede explicar ya que algunos de los medicamentos utilizados como antihipertensivos son conocidos por sus efectos fotosensibilizantes tales como la clortalidona, hidroclorotiazidas y los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.^{13,15}

Las reacciones de fotosensibilidad suelen presentarse tardíamente, después de semanas o meses de estar consumiendo el medicamento.^{13, 15}

Otras enfermedades de base relacionadas con farmacodermias fueron la diabetes mellitus y las crisis convulsivas. Un gran número de pacientes presentó la reacción cutánea sin ninguna enfermedad de base ya que ingirieron algún medicamento por un evento agudo como una infección de vías respiratorias altas o traumatismos.

Tal como en otras series, los antibióticos fueron los fármacos que con mayor frecuencia se relacionaron con reacciones cutáneas adversas ocupando un 28.5% de los casos,^{2,3,16,17} sin embargo, a diferencia de lo reportado en la literatura donde la amoxicilina fue el fármaco más relacionado, en el presente estudio fue el trimetoprim con sulfametoxazol el antibiótico con mayor frecuencia involucrado (14.3%), esto probablemente se deba a que en México este antibiótico se puede adquirir a bajo costo y es un medicamento frecuentemente recetado entre los médicos generales y automedicado.

Después de los antibióticos, los antiinflamatorios no esteroideos (AINE) siguieron en frecuencia con un 20% de asociación. De ellos el más involucrado fue el piroxicam con 8 casos.

Es bien conocido que los anticonvulsivantes causan con frecuencia reacciones cutáneas y que incluso pueden ser severas^{18,19,20,21,22,23} En este trabajo, la carbamacepina estuvo involucrada en el 40% de las reacciones severas.

En el 10% de los casos no se pudo identificar al fármaco responsable de la reacción cutánea. Esto en ocasiones se debe a que el paciente no recuerda el nombre del medicamento que consumió o bien ha tomado sustancias que no considera medicamentos como vitamínicos, tratamientos naturistas, tratamientos para adelgazar, remedios caseros, etc.

El tipo clínico de farmacodermia más frecuente fue el exantema morbiliforme con 26.2%, tal como ya ha sido reportado en otros estudios con porcentaje mucho más alto (94%).^{2,3,15} Le sigue en frecuencia el eritema pigmentado fijo con 18%, fotosensibilidad en un 14.8%, reacción tipo dishidrosis y eritema multiforme en 8.2% cada uno. En estos pacientes no había historia de herpes simple asociada al evento de eritema multiforme y sí el consumo de algún medicamento, por lo que se atribuyó la dermatosis al fármaco. La urticaria se presentó en 4.9%, igual que lo reportado en la literatura (5%). En esos estudios no reportan frecuencias tan altas de eritemas pigmentados fijos, fotosensibilidad y reacciones tipo dishidrosis.

Se diagnosticó un caso de pustulosis exantemática aguda generalizada ocasionada por ácido acetil salicílico. Esta entidad es una farmacodermia muy rara, donde se presentan micropústulas estériles que suelen presentarse en los pliegues y posteriormente se disemina al tronco y extremidades. Su inicio es abrupto, puede asociarse a fiebre, mal estado general, leucocitosis, neutrofilia y cede al suspender el medicamento causante.^{24,25}

Se identificaron 4 casos graves de farmacodermias, 2 pacientes con síndrome de Stevens-Johnson, un paciente con un síndrome de hipersensibilidad y un paciente con vasculitis. Dos de estos casos estaban asociados al uso de carbamacepina y 2 asociados al uso de antibióticos (TMP/SMZ y eritromicina), como se reporta en la literatura donde se refiere una incidencia de 1 de cada 1000 hospitalizados por causas no farmacológicas⁴.

El síndrome de hipersensibilidad se caracteriza por manifestaciones cutáneas (exantema morbiliforme, eritema multiforme, síndrome de Stevens Jonson o Necrólisis Epidérmica Tóxica), linfadenopatías, fiebre, hepatopatía con

elevación de las transaminasas séricas, hepato/esplenomegalia y en ocasiones neumonía.²² En este trabajo fue una niña de 5 años con tratamiento a base de carbamacepina para convulsiones la que presentó esta reacción. La paciente fue hospitalizada por la dermatosis y respondió favorablemente al suspender el medicamento en 2 semanas con tratamiento de sostén.

La vasculitis estuvo asociada a escitalopram, una benzodiazepina, medicamento que muy rara vez está relacionado con manifestaciones cutáneas y lo que se ha reportado es erupción fija a drogas.²⁶

Se encontró que la mayoría de las reacciones se presentaron dentro de la primera semana de haber estado expuesto al fármaco, tal como se reporta en la literatura^{2,3,15}, pero un grupo presentó la reacción después de haber estado consumiendo el medicamento por más de un mes, como en el caso de los fármacos antihipertensivos o los anticonvulsivantes.

Es importante hacer notar que el antecedente de haber estado en contacto con un fármaco previamente no excluye que después se manifieste una reacción adversa, incluso meses más tarde.

En los casos donde hubo duda diagnóstica, sobre todo en las reacciones de fotosensibilidad, eccematosas, tipo dishidrosis y las reacciones graves se tomaron biopsias de piel donde los hallazgos histopatológicos, como la presencia de espongirosis, eosinófilos, necrosis en masa, microvesículas con infiltrado inflamatorio por eosinófilos que corroboraron el diagnóstico de farmacodermia.²⁷

Solo 15 pacientes refirieron ser alérgicos a algún medicamento y sin embargo se identificaron 6 casos en los que se le prescribió ese fármaco ignorando sus antecedentes. Con estos hallazgos se calcula que las

reacciones cutáneas por iatrogenia fueron del 9.83%. Estos casos se deben tener en cuenta ya que la literatura se han reportado casos de pacientes que por este tipo de iatrogenias han requerido hospitalización.¹⁰

En conclusión, las reacciones cutáneas a medicamentos tienen una incidencia baja en la consulta externa del servicio de Dermatología del Hospital; sin embargo es muy importante conocerlas, diagnosticarlas y tratarlas oportunamente, con el fin de limitar el daño que pueden ocasionar, sobre todo en los casos graves. Los tipos clínicos que se presentan en la población estudiada son muy variables y distintos a lo reportado en la literatura como es una alta frecuencia de fotosensibilidad, eritemas pigmentados fijos y reacciones tipo dishidrosis. Se requiere una constante campaña de farmacovigilancia para conocer las características de los pacientes más susceptibles, así como los medicamentos que se asocian con frecuencia. Sólo a través del conocimiento de estas características epidemiológicas se podrá tener una mejor evaluación para acertar en el diagnóstico de cada paciente en el que se sospeche una farmacodermia.

Bibliografía

- ¹ Ray WA. Population -Based Studies of Adverse Drug Effects. *N Eng J Med* 2003;349:1592-94
- ² Arndt, Jick. Rates of Cutaneous Reactions to Drugs: A Report From the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *JAMA* 1976;235:918-923
- ³ Bigby, Jick, et al. Drug Induced Cutaneous Reactions. A Report From the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15438 consecutive Inpatients. 1975-1982. *JAMA* 1986;256:3358-3363
- ⁴ Revuz J, Valeyrie-Allanore L, Drug Reactions. In Bologna J, Jorizzo J, Rapini R. *Dermatology*. 2003. New York. Mosby Chapter 23:333-353
- ⁵ Stern R, Steinberg. Epidemiology of Adverse Cutaneous Reactions to Drugs. *Dermatol Clin* 1995;13:681-688.
- ⁶ Coopman S, Johnson RA, Platt R, Stern R. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med* 1993;328:1670-1674.
- ⁷ Sanwo, Nwakiuko. Use of intravenous immunoglobulin in the treatment of severe cutaneous drug reactions in patients with AIDS. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:112-115
- ⁸ Hernández-Salazar A, Ponce de León-Rosales S, Rangel-Frausto S, Criollo E, Archer-Dubon C, Orozco Topete R. Epidemiología de las dermatosis provocadas por fármacos y sustancias contactantes en pacientes hospitalizados en el INCMNSZ. En prensa.
- ⁹ Black AJ, Somers K. Drug-related illness resulting in hospital admission. *J R Coll Physicians* 1984;18:40-1
- ¹⁰ Lakshmanan MC, Hershey CO, Breslau D. Hospital admissions caused by iatrogenic disease. *Arch Intern med* 1986;146:1931-1934
- ¹¹ Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabile m. Frecuency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:301-308
- ¹² Schmitt CL. Drug Reactions in the Elderly. *Cutis* 1988;41:S8-60
- ¹³ Stern R, Blacker KL, Wintroub B. Cutaneous Reaction to Drugs. In Fitzpatrick TB, Eisen A Z, Wolff K, et al. *Dermatology in General Medicine*. Fourth edition. 1999. New York. McGrawHill Chapter 142:1783-1794.
- ¹⁴ Secretaría de Salud; Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-030-SSA-2 1999 para la prevención, tratamiento y control de hipertensión arterial; *Rev Med IMSS* 2001;39(1):67-87
- ¹⁵ Nigen S, Knowles S, Shear NH. Drug Eruptions: Approaching the Diagnosis of Drug-Induced Skin Diseases. *J Drugs Dermatol* 2003;3:278-299.
- ¹⁶ Van der Lindent, Van der Lei J, Vlug AE, Stricker BHC. Skin reactions to antibacterial agents in general practice. *J Clin Epidemiol*. 1998;51:703-708.
- ¹⁷ Ibia EO, Schwartz RH, Wiedermann BL. Antibiotic rashes in children: a survey in a private practice setting. *Arch Dermatol* 2000;136:849-854
- ¹⁸ Roujeau JC, Stern R, Severe Adverse Cutaneous Reactions to Drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-84
- ¹⁹ Moore N, Lecointre D, Noblet C, Mabile m. Frecuency and cost of serious adverse drug reactions in a department of general medicine. *Br J Clin Pharmacol* 1998;45:301-308
- ²⁰ Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. Cutaneous drug reactions. *Pharmacol Rev* 2000;53:357-379.

- ²¹ Wolkestein P, Charue D, Laurent P, Revuz J, Roujeau JC, Bagot M. Metabolic predisposition to cutaneous adverse drug reactions. Role in toxic epidermal necrolysis caused by sulfonamides and anticonvulsivants. *Arch Dermatol* 1995;131:544-551.
- ²² De Vriese ASP, Van Renterghem DM, De Cuyper CA, Hindryckx PHF, Matiz EGJ, Louagie A. Carbamazepine Hypersensitivity Syndrome: Report of 4 Cases and Review of the Literature. *Medicine* 1995;4(3):144-151
- ²³ Silverman AK, Fairley J, Wong RC. Cutaneous and immunologic reactions to phenytoin. *J Am Acad Dermatol* 1998; 18:721-41
- ²⁴ Valks Ruud. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis in Patients Receiving High-Dose Chemotherapy. *Arch Dermatol* 1999;135:1418-20
- ²⁵ Schmid S, Kuechler P, Britschgi M, Steiner UC, Yawalkar N, Limat A, Baltensberger k, Braathen L, Pichler WJ. Acute Generalized Exanthematous Pustulosis. Role of Cytotoxic T cells in Pustule Formation. *Am j Pathol* 2002; 161:2079-2086
- ²⁶ Breathnach SM. Drugs acting on the Central Nervous System. In Rook, Wilkinson, Ebling. *Textbook of Dermatology*. 1993 London. 5th edition Vol.4 pp 2983-2987
- ²⁷ Crowson AN, Magro CM. Recent advances in the pathology of cutaneous drug eruptions. *Dermatol Clin* 1999;17:537-559

Tabla 1: ENFERMEDADES BASE

Clave	Descripción	Conteo			Total	Frecuencia
		Enf Base 1	Enf Base 2	Enf Base 3		
1	Hipertensión arterial sistémica	16	1	0	17	23.9%
2	Hipertrofia prostática benigna	0	1	0	1	1.4%
3	Lupus eritematoso sistémico	1	0	0	1	1.4%
4	Hipertiroidismo	2	0	0	2	2.8%
5	Diabetes mellitas	5	2	0	7	9.9%
6	Osteoporosis	0	0	1	1	1.4%
7	Crisis convulsivas	4	0	0	4	5.6%
8	SIDA	1	0	0	1	1.4%
9	Alcoholismo	1	0	0	1	1.4%
10	Trastorno depresivo	1	0	0	1	1.4%
11	Neuritis óptica	1	0	0	1	1.4%
12	Arritmia cardíaca	1	0	0	1	1.4%
13	Enfermedad ácido péptica	1	0	0	1	1.4%
14	Neurocisticercosis	0	1	0	1	1.4%
15	Sano	22	0	0	22	31.0%
16	Gota	0	1	0	1	1.4%
17	Esquizofrenia	1	0	0	1	1.4%
18	Dislipidemia	0	1	0	1	1.4%
19	Aneurisma cerebral	0	1	0	1	1.4%
20	Dolor secundario a trauma	1	0	0	1	1.4%
21	Hemiangioendoteloma retiforme	1	0	0	1	1.4%
22	Migraña	1	0	0	1	1.4%
23	Enfermedad de parkinson	0	1	0	1	1.4%
24	Historia de Melanoma Maligno	1	0	0	1	1.4%
Totales		61	9	1	71	100.0%

Tabla 2: Fármacos asociados

Clave	Descripción	fármaco 1	fármaco 2	fármaco 3	Total	Frecuencia
1	Piroxicam	8	0	0	8	11.3%
2	Amitriptilina	1	0	0	1	1.4%
3	Eritromicina	1	0	0	1	1.4%
4	Metamizol	0	1	0	1	1.4%
5	TMP/SMZ	10	0	0	10	14.1%
6	T3 y T4	1	0	0	1	1.4%
7	Ramipril	1	0	0	1	1.4%
8	Atenolol	0	1	0	1	1.4%
9	Ampicilina	1	1	0	2	2.8%
10	Acetilcisteína + benzonatato	1	0	0	1	1.4%
11	Desconocido	7	0	0	7	9.9%
12	AINE	2	0	1	3	4.2%
13	Carbamazepina	6	0	0	6	8.5%
14	Penicilina	3	0	0	3	4.2%
15	Cefalexina	2	0	0	2	2.8%
16	Clortalidona	1	1	0	2	2.8%
17	Captopril	1	0	0	1	1.4%
18	Aspirina	2	0	0	2	2.8%
19	Prednisona	1	0	0	1	1.4%
20	Naturista	1	0	0	1	1.4%
21	Difenilhidantoina	1	0	0	1	1.4%
22	Amiodarona	1	0	0	1	1.4%
23	Rofecoxib	1	0	0	1	1.4%
24	Alopurinol	1	0	0	1	1.4%
25	Amlodipina + bezafibrato	1	0	0	1	1.4%
26	Moxifloxacino	1	0	0	1	1.4%
27	Ciprofloxacino	0	1	0	1	1.4%
28	Naproxeno	1	0	0	1	1.4%
29	Metoprolol	1	0	0	1	1.4%
30	Paroxetina	1	0	1	2	2.8%
31	Ergotamina	0	1	0	1	1.4%
32	Cafelna	0	0	1	1	1.4%
33	Hidroclorotiacida	1	0	0	1	1.4%
34	Citalopram	1	0	0	1	1.4%
35	Levodopa	0	1	0	1	1.4%
Totales		61	7	3	71	100.0%

Tabla 3 Diagnóstico clínico de la farmacodermia

Descripción	Diagnóstico	Frecuencia
Fotosensibilidad	9	14.8%
AGEP	1	1.6%
Reacción tipo dishidrosis	5	8.2%
Exantema morbiliforme	16	26.2%
Eritema pigmentado fijo	11	18.0%
Urticaria	3	4.9%
Eritema multiforme	5	8.2%
Reacción eccematosa	3	4.9%
Dermatitis acneiforme	1	1.6%
Dermatitis pitiriasiforme	1	1.6%
Mucositis por medicamentos	1	1.6%
Sx Stevens-Johnson	2	3.3%
Angioedema	0	0.0%
Sx Hipersensibilidad	1	1.6%
Eritrodermia	1	1.6%
Vasculitis por medicamentos	1	1.6%
Total	61	100.0%

Journal of Drugs In Dermatology

INSTRUCTIONS TO AUTHORS

1. Manuscripts (letters, articles, or case reports) on a CD or diskette, formatted in Microsoft Word or any other standard PC-compatible format, and labeled with the lead author's last name, should be submitted with an identical hard copy to:

JDD Manuscript Submissions
307 Fifth Avenue, Suite 1505
New York, NY 10016

Submission is a transfer of ownership and a representation that the manuscript has not been published previously and is not currently under consideration for publication elsewhere. In order for papers to be considered for publication, submitters warrant that if a statement transferring copyright from the authors (or their employers, if they hold the copyright) to the **Journal of Drugs in Dermatology** is deemed necessary, they will execute same upon request by the editorial staff, which will supply the necessary forms for this transfer.

Hard copies of manuscripts should be printed on one side of 8.5 x 11" white paper using generous margins on all sides. The electronic copy, including all illustrations and tables, should be provided on the accompanying disk in any commonly-used format; all graphics should be included in .tif, .jpg, or .gif format and at 300 dpi or better. All photographs should be scanned; originals of high quality are also acceptable but not preferred. If original photographs are submitted, identify figures on the back with author's name and number of the illustration, and be sure each has sizable margins on all four sides of the figure.

2. A title page is to be provided and should include the title of the article, author names, author affiliations, and suggested running head. The affiliation should comprise the department, institution (usually university or company), city and state (or nation), and should be typed as a footnote to the author's name. The suggested running head should be less than 100 characters (including spaces) and should comprise the article title or an abbreviated version thereof. For office purposes, the title page should include the complete mailing address and telephone number of the one author designated to review proofs or confirm revisions, if necessary. Any necessary disclosures or conflicts of interest must be listed.
3. An abstract is to be provided, preferably no longer than 150 words.
4. All portions of the manuscript must be computer-generated, as exclusively handwritten or typed submissions will not be accepted.
5. Illustrations (photographs, drawings, diagrams, tables, and charts) are each to be numbered in one consecutive series of Arabic numerals (e.g. Fig. 1, Fig 2; Table 1, Table 2, etc.). The captions for illustrations should be listed sequentially at the end of the main document or in a separate file. All illustrations must be complete and final, i.e., publication-ready.
6. Endnotes must be used; unnumbered references or footnotes are not to be used.
7. Endnotes should be numbered consecutively using Arabic numerals at the end of the paper, and identified by the appropriate sequential superscript numeral within the text, immediately after the citation and before any following punctuation (e.g. "...as shown in the prior study¹.")
8. Where there are three or more authors, only the first author's name is given in the text, followed by, et al. References should include (in this order): last names and initials of authors (more than three may be shortened to the first author's last name and initials, et al.), title of article, name of publication, year published, volume number, and inclusive pages. The style and punctuation of the references should conform to that used in the **Journal**, as illustrated by the following examples:
Journal article
Castrow LF, Williams NS. Basal-Cell Epithelioma Occurring in a Smallpox Vaccination Scar. *J Derm Surg* 1976; 12:145-159.
Book
Russ JC, et al. *Practical Stereology*. Third Edition. Plenum Press, New York, 1986; 36-40.
Contribution to a book
Nunes TL, Goldsmith CC. Small area x-ray diffraction techniques: Errors in strain measurement. In: Barrett CS (ed.), *Advances in X-Ray Analysis*. Plenum Press, New York, 1988; 77-85.

Note: The format of the **Journal** includes two spaces after sentences, all punctuation marks within double quotation marks, endnotes superscripted before the following punctuation (see Instruction 8, above), and in references, one space following a semicolon for volume or number, none after a colon for pages, and a period ending each reference (see Instruction 9, above).

September 29 th 2004

Journal of Drugs In Dermatology
To whom it may concern:

I am sending this article titled " Epidemiology of Cutaneous Adverse Drug Reactions in an outpatient clinic in Mexico City", as an original article, for your consideration.

It would be an honor to participate as an autor in a publication in this prestigious Journal.

Thank you in advance

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'AHS', with a long horizontal stroke extending to the right.

Amparo Hernández Salazar M.D.