



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

ESPECIALIDADES MÉDICAS

**PREVALENCIA DE LESIONES DERMICAS AGUDAS SECUNDARIAS AL USO DE FARMACOS
EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA ATENDIDA EN UN HOSPITAL DE TERCER NIVEL
DURANTE EL PERIODO 2016-2018**

T E S I S

**QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE:
MÉDICO ESPECIALISTA PEDIATRA**

**PRESENTA:
JORGE ISMAEL ZARAGOZA MORA**

**DIRECTORES DE TESIS:
DR. RODOLFO PINTO ALMAZÁN
INVESTIGADOR HRAE DE IXTAPALUCA**

**DRA. GISELA ABIGAIL MONROY PRADO
DERMATÓLOGA PEDIATRA HRAE DE IXTAPALUCA**

IXTAPALUCA, ESTADO DE MÉXICO; MARZO 2019



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. Gustavo Acosta Altamirano
Director de Planeación, Enseñanza e Investigación

Dr. Erick Obed Martínez Herrera
Subdirector de Investigación

Dr. Víctor Orlando Cortés Moreno
Coordinador de Enseñanza

Dr. Rodolfo Pinto Almazán
Codirector de Tesis

Dra. Gisela Abigail Monroy Prado
Codirector de Tesis

Dr. Iván Pedrero Olivares
Profesor titular de la Especialidad de Pediatría

AUTOR

Jorge Ismael Zaragoza Mora
Médico Residente de tercer año de Pediatría
Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

ASESORES

Dra. Gisela Abigail Monroy Prado
Médico Sub-especialista en Dermatología Pediátrica
Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Dr. Rodolfo Pinto Almazán
Investigador en Ciencias Médicas
Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

Dr. Iván Pedrero Olivares
Médico Especialista Pediatra
Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca

DEDICATORIA

A mis pacientes

A los niños y niñas que hasta el día de hoy he atendido y a los que estaré atendiendo en un futuro, quienes me motivaron a conseguir ésta meta y mantienen en mí, el deseo de seguirme preparando. Y junto a sus familias voluntaria e involuntariamente, me han permitido descubrir una razón más de mi existencia.

AGRADECIMIENTOS

A Dios

Por permitirme llegar hasta aquí, por pensar en mí, dándome la familia que tengo, mi libertad de pensamiento y la oportunidad en el día a día de hacer lo que me gusta.

A mi familia

Mi esposa y mi hijo, por ser mi motivación más importante para esforzarme en ser cada día mejor persona.

A mis papás

Por mostrarme el camino del servicio, su apoyo total e incondicional durante toda mi vida.

A mis hermanos

Por sus ánimos, su amor y apoyo total.

A mi coordinador de especialidad

Por creer en mí, su apoyo, consejos y porque pese a todas las dificultades, seguir al frente de nuestro pequeño grupo de médicos futuros pediatras.

A mis profesores

Por su ejemplo de los que se debe y no se debe de hacer, por preocuparse por los niños, por sus enseñanzas, consejo y apoyo.

A la Universidad Nacional Autónoma de México por ser motivo de orgullo a nivel Internacional, para México y Latinoamérica, por permitirme haber estudiado en ella mi posgrado. Con su muy alto nivel de enseñanza, investigación y humanismo.

INDICE

1. Resumen	7
2. Marco teórico.....	8
a. Definición.....	9
b. Patogenia.....	10
c. Mecanismos involucrados en la respuesta del huésped.....	10
d. Clasificación morfológica de las erupciones por medicamentos.....	14
3. Planteamiento del problema.....	20
4. Justificación.....	20
5. Objetivos.....	21
6. Material y métodos.....	21
a. Muestra.....	22
b. Criterios de Inclusión.....	22
c. Criterios de exclusión.....	22
d. Criterios de eliminación.....	22
e. Campo de aplicación.....	22
f. Variables.....	23
7. Resultados.....	24
8. Discusión.....	28
9. Conclusiones.....	31
10. Bibliografía.....	32
11. Índice de tablas, figuras y anexos	35

1. RESUMEN

Antecedentes: Las farmacodermias, son polimorfas y suelen afectar a todas las razas y grupos etarios sin distinción. Existe escasa información de su prevalencia en población pediátrica.

Objetivos: Determinar la prevalencia de lesiones dérmicas asociadas a medicamentos, identificar las principales reacciones y fármacos asociados en pacientes pediátricos, atendidos por el servicio de Dermatología en Hospital Regional de Alta Especialidad, de Ixtapaluca, estado de México.

Material y método: estudio transversal y retrospectivo que incluyó a pacientes atendidos en los servicios de hospitalizados, consulta externa y urgencias por el servicio de Dermatología entre el 1 de enero de 2016 y 31 de diciembre de 2018 de acuerdo con un conteo no probabilístico de casos consecutivos.

Resultados: Las reacciones adversas a medicamentos correspondieron a 1.1% de los pacientes pediátricos atendidos por el servicio de Dermatología. La mayoría comprendidos entre los 6 y 12 años de edad. El 62 % fueron hombres. Las reacciones maculopapulosas, exantemáticas y exfoliativas, fueron las más frecuentes (48%), seguido del exantema fijo medicamentoso (17.2%). Los medicamentos más comúnmente involucrados fueron los antibióticos del grupo de las penicilinas. No hubo reporte de defunciones asociadas.

Conclusiones: La prevalencia de farmacodermias reportada en el Hospital Regional de Alta especialidad de Ixtapaluca es menor a la reportada en otras series, el mayor porcentaje en población pediátrica, comprendió entre los 6 y 12 años, distinto a lo reportado previamente por otros autores.

Palabras clave: prevalencia, farmacodermias, farmacovigilancia, reacción adversa a medicamentos.

2. MARCO TEÓRICO

La Organización Mundial de la Salud define reacción adversa a los medicamentos (RAM), como “una respuesta nociva o 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”. (1) Esta definición es independiente del mecanismo causante que incluye aspectos de farmacocinética y farmacodinamia. (2)

Dentro de las RAM, encontramos a las farmacodermias; las cuales son manifestaciones en piel, mucosas o anexos, producidas por fármacos administrados por cualquier vía; excepto cutánea. En muchos de éstos casos, los compuestos pueden producir el mismo tipo de lesión, y un solo compuesto puede ocasionar varios tipos de reacción en individuos distintos o en el mismo sujeto en épocas diferentes. Siendo las manifestaciones cutáneas polimorfas y que suelen afectar a todas las razas sin distinción. (3)

A nivel internacional se reporta una prevalencia de 3% de los pacientes hospitalizados, esto sin considerar grupos etarios. Por lo cual, existen escasos reportes porcentuales en población pediátrica. Con un índice aproximado de mortalidad de 0.13% y en países desarrollados del 7 al 13% de internamientos anuales. En los últimos años, a causa de la tendencia a la polifarmacia y la aprobación de nuevos medicamentos, la incidencia va en aumento y representan el 10% de los motivos por los cuales varios fármacos han sido retirados del mercado. (4)

Cabe resaltar que entre el 2-5% de las reacciones cutáneas adversas a fármacos se consideran severas, definida por la Organización Mundial de la Salud, como toda aquella que requiera hospitalización o prolongación de una estancia hospitalaria preexistente, la cual ocasione una discapacidad persistente o significativa, que amenace la vida o cause la muerte. (5)

Existen estudios desde 1982, en donde reportan una prevalencia de farmacodermias en población Norteamericana de hasta 19% en pacientes hospitalizados. (6)

En México, se han documentado cifras como las expuestas por Chávez y colaboradores, los cuales refieren en 2015, una frecuencia de farmacodermias del 34% en un hospital de tercer nivel de atención en el estado de Jalisco, (7) Rodríguez y García reportaron en 2005 que el primer lugar como causa de farmacodermias en México lo ocupaban los antibióticos y de éstos, el trimetoprim con sulfametoxazol. (8) Por su parte, Chávez y colaboradores, reportaron a la difenilhidantoína, las sulfas y cefalosporinas en ese orden, como los fármacos más comunes asociados a farmacodermias. (7)

Respecto al cuadro clínico, Salazar reportó en 1992; en México; a la urticaria o lesiones urticariformes, el eritema pigmentado fijo, erupciones morbiliformes y la RAM con eosinofilia y manifestaciones sistémicas (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms [DRESS]) como las más frecuentes.(3)

Por otro lado, en un hospital de tercer nivel en México se reportó que durante el período 2004-2012, patologías como la epilepsia y las enfermedades oncológicas, son las comorbilidades mayormente presentadas estando presentes hasta en un 16.1% de los pacientes atendidos sin considerar grupo etario. (7)

Sin embargo, cabe señalar que existen pocos reportes; a nivel mundial en pacientes pediátricos y no siendo México la excepción; tanto para la prevalencia, así como sus comorbilidades asociadas. En un reporte del Hospital Infantil de México en 2013, Ramirez Reyna reportó una mayor frecuencia de erupción exantemática, síndrome de Steven Johnson y Eritema Multiforme Menor. (9)

a. Definición.

Farmacodermia, es cualquier efecto indeseable en la estructura o función de la piel, mucosas o sus anexos, provocada por la administración oral o parenteral, más no tópica, de un medicamento. (10) Estas reacciones adversas asociadas a fármacos, incluyen gran diversidad de cuadros clínicos, como eritema morbiliforme (incluidos

eritema polimorfo), erupción morbiliforme, eritema pigmentado fijo, Síndrome de Steven Johnson, Síndrome de Lyell (Necrolisis epidérmica tóxica), DRESS, entre otros. El diagnóstico y tratamiento tempranos son esenciales para evitar la propagación de la reacción y prevenir exposiciones posteriores. (11)

Las farmacodermias pueden desencadenarse por activación de las vías inmunológicas o no inmunológicas del huésped y/o características del medicamento. (12)

Un problema en la medición de la frecuencia de las farmacodermias, es la definición operativa de los casos, especialmente por las dificultades para demostrar una relación causal. En México, los organismos de farmacovigilancia piden informar las sospechas de reacciones adversas a medicamentos para detectar nuevas reacciones y probar asociaciones causa-efecto; y con ello, eficientar la atención médica. (1)

El manejo incluye la retirada del fármaco de ser posible y el tratamiento específico de sus efectos adversos.

b. Patogenia

Las farmacodermias pueden ser debidas a reacción inmunológica y no inmunológica; siendo estas últimas, las más comunes.

Los mecanismos inmunológicos, incluyen los cuatro tipos de reacción inmunológica de Gell-Coombs. Los mecanismos no inmunológicos son toxicidad acumulada, sobredosis, interacciones farmacológicas y/o alteraciones en el metabolismo. (3)

c. Mecanismos involucrados en la respuesta del huésped

Genéticos:

La velocidad de metabolización de ciertos fármacos, está determinada por polimorfismos genéticos. Y se han descrito también asociaciones entre el complejo mayor de histocompatibilidad y el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la Necrólisis epidérmica tóxica (NET) ante el uso de ciertos fármacos. (13)

Edad:

En los extremos de la vida, la absorción, almacenamiento, la activación de receptores y los sistemas de detoxificación sufren cambios. (13)

Sexo y enfermedad de base:

De acuerdo a literatura internacional, hasta 60% de las toxicodermias ocurren en mujeres. Explicado probablemente por las diferencias metabólicas, en composición corporal y el diferente uso y, a veces, abuso de fármacos. También las enfermedades de base puedan alterar la metabolización de fármacos, como ocurre en las insuficiencias renal y hepática, al igual que los desequilibrios inmunológicos producidos por algunas infecciones, principalmente virales. (13)

Dosis y número de medicamentos:

Algunas reacciones medicamentosas son dosis-dependientes. El número de medicamentos ingerido expone un riesgo mayor debido a la interacción entre fármacos, mayor frecuencia de errores en dosificación y saturación de las vías metabólicas. (13)

Mecanismos inmunológicos:

Se presentan en un porcentaje muy bajo; son determinados por las características moleculares del fármaco y factores ambientales o del huésped. Hay cuatro tipos de reacciones (de Gell y Coombs):

1. *Reacción de tipo I, anafiláctica o dependiente de IgE.* Las manifestaciones suelen ser inmediata y son debidas a un antígeno exógeno que provoca cambios en la membrana celular con degranulación de sustancias mediadoras liberadas por mastocitos, histamina, bradicinina, serotonina, leucotrienos y otros metabolitos del ácido araquidónico. Los cuales ejercen su efecto provocando contracción del músculo liso, edema, prurito, urticaria, broncoespasmo y edema laríngeo. (14)

2. *Reacción de tipo II o citotóxica.* En ésta, los anticuerpos IgG e IgM destruyen células, luego de que los antígenos se fijan a la pared celular; produciendo un complejo que el sistema inmunológico reconoce como extraño; la producción de

anticuerpos ocasiona la lisis celular. Son ejemplo la anemia hemolítica, el púrpura y la púrpura trombocitopenica. (14)

3. *Reacción de tipo III o dependiente de complejos inmunes circulantes.* Resulta de la reacción del antígeno con anticuerpos precipitantes libres en sangre y la formación de microprecipitados, los cuales a su vez activan el complemento con la infiltración masiva de leucocitos polimorfonucleares y neutrófilos en las paredes vasculares. Y son las enzimas lisosómicas liberadas por los neutrófilos las principales causantes de la lesión histica.

Es éste el mecanismo fisiopatológico de las vasculitis, artritis, nefritis, vasculitis, edema y ciertos tipos de erupciones papulares o urticariales. (14)

4. *Reacción de tipo IV o de hipersensibilidad tardía.* Mediada por células, presente 24 a 48 horas posteriores. Los macrófagos y células citotóxicas desempeñan una función esencial y es el mecanismo responsable de las reacciones exantemáticas, erupciones fijas, síndrome de Stevens-Johnson, Necrólisis epidérmica tóxica y de autoinmunidad. (14)

Mecanismos no Inmunológicos:

Intolerancia: Fenómeno individual relacionado con la incapacidad del huésped para tolerar cualquier dosis de fármaco.

Dosis excesivas: Las manifestaciones están en relación directa con la cantidad de fármaco administrado.

Idiosincrasia: Respuesta cualitativamente anormal, sin razón manifiesta del huésped a un fármaco o grupo de fármacos.

Acumulación o toxicidad acumulativa: Es debida al depósito en piel, de sustancias, fármacos o sus metabolitos; tras tratamientos o exposición prolongada.

Efectos adversos: Manifestaciones clínicas conocidas e indeseables; asociada a cierto grupo de fármacos.

Exacerbación de enfermedades latentes o preexistentes: Consiste en la respuesta de enfermedades específicas a la administración de un grupo de fármacos.

Alteraciones por desequilibrio: Cuando el uso de medicamentos alteran el equilibrio ecológico.

Interacción medicamentosa: Puede ocurrir por competencia, estímulo, inhibición de sistemas enzimáticos, o por interferencia con la excreción de fármacos.

Efecto tóxico directo: Por fármacos altamente tóxicos; por ejemplo, metales pesados.

Reacción de Jarish-Herxheimer: Es la exacerbación de lesiones de origen infeccioso; por la administración de medicamentos muy específicos; y se atribuye a la liberación de sustancias de los microorganismos destruidos o de los tejidos dañados.

Mecanismo biotrópico: Debido a alteraciones ecológicas o a factores alérgicos; por ejemplo, alteraciones debidas a la sensibilización a microorganismos estimulada por fármacos.

Reacción de Sanarelli-Schwartzman: Se consideraba producida por una bacteria sensibilizante y un compuesto desencadenante.

Mecanismo farmacógeno: Sobreviene por tres vías determinadas genéticamente; oxidación, hidrólisis y acetilación.

Activación no inmunitaria de vías efectoras: Sucede cuando se liberan mediadores de células plasmáticas, por activación del complemento por la vía directa o la alterna, o por alteraciones del metabolismo del ácido araquidónico.

Reacción autoinmunitariforme: En las que se ignora si los anticuerpos son patógenos o son resultado más que el origen, de las alteraciones alérgicas. (14)

d. Clasificación morfológica de las erupciones por medicamentos:

En las farmacodermias agudas, suele existir el antecedente claro del fármaco causante, mientras que en las crónicas, éstos suelen no considerarse típicamente como parte de su etiología participando como inductores, predisponentes o agravantes. (13, 15)

Reacciones maculopapulosas, exantemáticas y exfoliativas.

Suele aparecer 4 a 15 días después del inicio del medicamento responsable de la reacción. Consisten en máculas y/o pápulas eritematosas que coalescen, a menudo pruriginosas. (16) A la histopatología, se observa focos de espongirosis y cambios vacuolares que afectan la membrana basal y se extienden a una o dos células por arriba de ésta. (17)

Pustulosis exantemática aguda generalizada.

Se caracteriza por aparecer uno a tres días posteriores de iniciado el fármaco. Caracterizada por erupción aguda de pústulas estériles, no foliculares, fiebre, leucocitosis, neutrofilia y eosinofilia (16). A la histopatología se observa pústula subcórnea o intraepidérmica superficial, la dermis papilar es generalmente edematosa y hay un infiltrado celular inflamatorio mixto denso en la dermis superior (17).

Exantema Fijo Medicamentoso.

Estas lesiones aparecen entre los 30 minutos y 8 horas posteriores a la exposición del fármaco, son máculas o placas eritematovioláceas, que generalmente aparecen en labios, genitales o en cualquier otra localización, de diferentes tamaños y que recurren siempre al mismo sitio anatómico al repetir el consumo del fármaco causante. Acompañadas comúnmente de sensación de ardor, e incluso desarrollar vesículas centrales, fiebre, malestar, náuseas y vómitos. (16) A la histopatología se observa prominente cambio vacuolar y formación de cuerpos de Civatte. Infiltrado inflamatorio que tiende a oscurecer la interfaz dermoepidérmica y extensión profunda del mismo y es prominente la incontinencia de melanina (17).

Reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) o síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DIHS).

El inicio de los síntomas es entre 4 a 21 días luego de la primera dosis de fármaco. Se caracteriza por la triada clásica de fiebre, erupción cutánea y afectación de órganos internos, sobre todo afectación hepática (>80% casos), otras manifestaciones clínicas, ocurren en riñón, pulmones, páncreas, linfadenopatía, edema y eritema facial; erupción exantemática purpúrica, especialmente en extremidades inferiores. En laboratorio hallamos eosinofilia (igual o mayor a 10% de los leucocitos totales), linfocitosis o linfopenia, trombocitopenia. La histopatología no es característica, pueden verse rasgos liquenoides y espongiiformes. (16) En pacientes con antecedente de haberla padecido, se han reportado varias enfermedades autoinmunes que incluyen la diabetes mellitus tipo 1, hipotiroidismo autoinmune, y lupus eritematoso sistémico (LES). (18)

Eritema exudativo multiforme menor (EEM)

El cuadro clínico inicia de forma súbita (24 a 72 hrs), con o sin pródromos como fiebre, odinofagia, tos y malestar general, es una enfermedad leve caracterizada por lesiones en blanco de tiro distribuidas predominantemente en extremidades; los pacientes se recuperan, pero las recaídas son frecuentes.

Eritema exudativo multiforme mayor (EEM)

Tiene una participación mínima de membranas mucosas; y el grado de desprendimiento de la epidermis, es por lo general menor al 10%; lo que lo diferencia del Síndrome de Stevens Johnson. Las lesiones son también en blanco de tiro con un centro de las mismas oscuros o purpúricos, que se pueden ampollar afectando palmas y plantas, y si afecta mucosa, que en general es en cavidad oral. (14) El aspecto histológico consiste en un patrón de reacción liquenoide, con infiltrado de linfocitos leve, algunos de los cuales invaden la capa basal, oscureciendo la interfaz dermoepidérmica. Las lesiones vesiculares se caracterizan por la fisura en la unión dermo-epidérmica y prominente muerte de las células epidérmicas en el techo que las cubren. (19)

Síndrome de Stevens-Johnson (SJS)/ Necrosis Epidérmica Tóxica (NET)

El cuadro inicia 4 a 21 días después de la primera dosis del fármaco. Se diferencian por la superficie corporal que afectan y número de mucosas afectadas. El SJS tiene un despegamiento de la piel del 10%, el solapamiento de SJS/NET entre el 10 y 30%, y el NET el 30% o más de la superficie corporal. Las lesiones en piel del SJS se caracterizan por máculas eritemato–violáceas, algunas forman ampollas. En el NET se observa eritema, posterior formación de ampollas y denudado, con pérdida del epitelio y junto con ella pérdida de líquidos y proteínas. El signo de Nikolsky es positivo, el dolor cutáneo un pródromo del mismo. Se acompaña de síntomas sistémicos, como fiebre $> 38,5^{\circ} \text{C}$ que precede 1 a 3 días a la erupción mucocutánea, malestar general, disfagia, disuria o fotofobia inicialmente. La afectación mucosa está presente en ambos, pero en el NET, puede también estar presente un desprendimiento del epitelio del esófago, tráquea e intestinos (19, 20). Se presume tienen un mismo mecanismo fisiopatológico, la apoptosis de los queratinocitos epidérmicos por la vía del ligando Fas. Otra teoría sostiene que la apoptosis celular es causada por linfocitos T citotóxicos (CD8) y células natural killer (NK) de forma posterior a su activación por el fármaco. (21)

Urticaria y angioedema medicamentoso.

Consiste en la aparición súbita de ronchas y/o angioedema asociada a prurito. Las lesiones se originan en menos de 36 horas tras la exposición al fármaco, por activación de los mastocitos cuando un complejo antígeno-anticuerpo (generalmente IgE) se une al receptor de la fracción cristalizada (Fc) en la superficie de estas células. Su activación produce degranulación, síntesis y secreción de citocinas, leucotrienos y prostaglandinas. De los gránulos se liberan histamina, factor de necrosis tumoral (TNF) alfa, serotonina, proteasas y proteoglicanos que son responsables de la vasodilatación y extravasación de plasma a la dermis. La secreción de citocinas, como la interleucina 1 (IL-1) y el TNF-alfa, activa al endotelio, que a su vez recluta leucocitos. La dermatosis puede ser localizada o diseminada, sin haber predisposición por ningún sitio anatómico.

Vasculitis cutánea medicamentosa (leucocitoclástica)

Se trata de la vasculitis más común asociada a medicamentos; en hasta 20%; (13) Suele iniciarse 7 a 21 días tras la exposición al mismo, generalmente debida a mecanismos de hipersensibilidad tipo III, mediado por anticuerpos contra haptenos específicos del agente causal con la estimulación de células citotóxicas contra el endotelio vascular. Suele caracterizarse por la aparición de máculas y pápulas purpúricas bien delimitadas; y en ocasiones; algunas vesículas y pústulas. Pudiendo ser pruriginosas. Habitualmente localizadas en extremidades inferiores y zonas de presión. Pueden asociarse artralgias y fiebre, pero raramente producen afectación sistémica. Histológicamente es superponible a la idiopática por la presencia de infiltrado neutrofílico alrededor del vaso, la necrosis fibrinoide, trombos de fibrina y leucocitoclasia, aunque típicamente se caracteriza por un mayor porcentaje de eosinófilos.

Necrosis cutánea inducida por anticoagulante.

Suele iniciar 3 a 5 días tras la exposición del fármaco. Consistente en placas eritematovioláceas dolorosas, con la presencia de ampollas de contenido hemorrágico que evoluciona a necrosis cutánea.

Fototoxicidad.

Se producen en cualquier persona que reciba suficiente cantidad de luz y de fármaco fototóxico conjuntamente. Ante la presencia de ambos factores se forman moléculas que conducen a la generación de especies reactivas del oxígeno que dañan la célula a diferentes niveles. El cuadro clínico suele ser similar al de una quemadura solar y se limita a las áreas fotoexpuestas (cara, escote, dorso de las manos, respetando pliegues fisiológicos y zonas como la región retroauricular y submentoniana). En ocasiones con hiperpigmentación residual. Es rara la aparición de fotooncolisis o pseudoporfiria. Histológicamente presentan edema, infiltrado linfocítico disperso y vasodilatación con presencia de queratinocitos necróticos.

Fotoalergia

En éstas, se produce una respuesta de hipersensibilidad retardada a un fotoantígeno (compuesto resultado de la interacción entre el fármaco y la luz). Los fármacos fotosensibilizantes suelen ser de bajo peso molecular y poseer estructuras que permiten la absorción de la luz ultravioleta o la radiación visible. Clínicamente suelen ser reacciones ecematosas, aunque se han descrito reacciones tipo liquen plano. Histológicamente muestran hallazgos de dermatitis espongíótica.

El tratamiento principal de todas las farmacodermias consiste en la identificación del fármaco y el retiro del mismo.

TABLA 1 Clasificación clínica de las farmacodermias agudas		
Cuadro clínico	Cronología en relación a la exposición del fármaco	Características
Reacciones maculopapulosas, exantemáticas y exfoliativas.	4-15 días	Erupción maculopapular de inicio en tronco.
Pustulosis aguda exantemática	De 24 a 72 hrs,	Pústulas no foliculares de predominio en pliegues sobre piel eritematoedematosa. Resolución con descamación circinada.
Exantema fijo medicamentoso	30 minutos a 8 horas	Placas eritematovioláceas edematosas y ovaladas con o sin ampolla central, con recidivas en la misma localización e hiperpigmentación residual
Reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) o síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DIHS).	1-8 semanas (habitualmente 4-21 días)	Erupción morbiliforme con fiebre, linfadenopatía, eosinofilia y alteraciones analíticas
Eritema exudativo multiforme menor	7-21 días	Máculas eritematosas con morfología en diana de localización habitual en dorso manos, palmas y caras de extensión de codos y rodillas.
Eritema exudativo multiforme mayor (EEM)	4-21 días	Con participación mínima de mucosas; y desprendimiento de la epidermis, menor a 10%. Lesiones también en blanco de tiro con un centro oscuros o purpúricos, que se pueden ampollar, pudiendo afectar palmas, plantas, y cavidad oral.
Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica	4-21 días	Ampollas y erosiones cutáneas y mucosas con dolor y signo de Nikolsky positivo. Con afección del 10% en el caso de SSJ, Del 10 a 30% superposición SSJ/NET, en el caso de afección mayor a 30% NET. Las lesiones se caracterizan por máculas eritemato-violáceas, algunas forman ampollas.
Urticaria y angioedema medicamentoso	Menos de 36 horas	Lesiones habonosas evanescentes y pruriginosas sin ningún sitio de predilección, pudiendo ser generalizadas.
Vasculitis cutáneas medicamentosa	7-21 días	Pápulas purpúricas, habitualmente en miembros inferiores y zonas de presión, es rara la afección sistémica.
Necrosis cutánea inducida por anticoagulante	3-5 días tras inicio de warfarina	Placas eritematovioláceas con ampollas de contenido hemorrágico que evolucionan a necrosis cutánea.
Fototoxicidad	Tras fotoexposición	Son reacciones fotoquímicas, similares a una quemadura solar, en áreas fotoexpuestas.

Adaptado de Llamas Velasco M.

Tabla 2. Clasificación simplificada de Ackerman de patrones histopatológicos de farmacodermias

Patrón histopatológico	Variantes
Perivascular	Superficial, mixto, espongiótico, psoriasiforme, patrón de interface, liquenoide
Nodular y difuso	Linfomatoso, granulomatoso, intersticial, símil Sweet (neutrófilico).
Vesiculo-ampollar	Pénfigo, penfigoide, Ig A lineal, pseudoporfiria.
Pustuloso	Pustulosis exantemática aguda
Vasculitis	Pustulosis exantemática aguda
Foliculitis perifoliculitis y	Acneiforme, foliculitis pustular eosinofílica
Fibrosante	Esclerodermiforme
Paniculitis	Esclerodermiforme

Adaptado de Justiniano H, Berlingeri-Ramos AC, Sanchez JL.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En el mundo existen escasos reportes respecto a la prevalencia de farmacodermias en edad pediátrica. La identificación de éstas, su descripción y grupo de fármacos que las ocasionan, resultan fundamentales para la prevención, el diagnóstico oportuno y tratamiento adecuados. En el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, desconocemos la prevalencia de estas en edad pediátrica. Debido a esto tenemos como pregunta de investigación ¿Cuáles son las lesiones dérmicas agudas asociadas al uso de fármacos y morfologías más frecuentes relacionadas, así como el grupo de medicamentos con mayor asociación en población pediátrica?

4. JUSTIFICACIÓN

Las reacciones cutáneas a medicamentos, son de las formas más frecuentes de dermatosis y de mayor diversidad morfológica en los niños, con alto impacto en su salud y representan un problema considerable en la salud pública nivel mundial. Del cual no obstante, en muchas ocasiones el personal de salud a cargo de la atención de pacientes, no sospecha se trate de una reacción adversa asociada a medicamentos, durante el curso de la enfermedad.

En el Hospital Regional de Alta Especialidad no existe antecedente de estudio de la frecuencia de reacciones cutáneas adversas asociadas al uso de fármacos en población pediátrica. La descripción del tipo de reacción y los fármacos involucrados a las mismas, contribuirá al uso racional de los mismos, junto con el diagnóstico y la suspensión del agente causal de manera oportuna, durante la atención médica. Esenciales para evitar la progresión de la lesión y la morbilidad asociadas.

5. OBJETIVOS

GENERAL

Identificar la prevalencia de las lesiones dérmicas agudas, asociadas al uso de fármacos, morfologías más frecuentes relacionadas y el tipo de fármaco de mayor asociación en menores de 16 años, 11 meses y 29 días, atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca en los servicios de Admisión continua, Hospitalización y Consulta externa de Dermatología, en el período 2016-2018.

ESPECÍFICOS

1. Caracterizar a los pacientes que presenten farmacodermia, de acuerdo a edad y sexo.
2. Clasificar el tipo de farmacodermia de acuerdo a la morfología de la dermatosis
3. Establecer la relación entre el tipo de medicamento y la reacción adversa a la que se atribuye.

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio transversal, observacional, descriptivo, retrospectivo que incluyó pacientes pediátricos atendidos en los servicios de admisión continua, hospitalización y consulta externa de Dermatología pediátrica en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca entre el 1 de enero de 2016 al 31 de diciembre 2018. De acuerdo a un conteo no probabilístico de casos consecutivos, la información se recolectó en un formato especial y conformó una base de datos para el análisis de la información.

Se utilizó una base de datos manejada con el programa Microsoft Excel 2010® para Windows. El diagnóstico fue realizado en un inicio por los médicos pediatras y subespecialistas afines de todos los turnos del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca durante el período señalado; los cuales, a su vez refirieron con los médicos adscritos a los servicios de Alergología y Dermatología. Los casos encontrados fueron registrados en su expediente clínico electrónico, observando siempre una relación causal medicamento-reacción adversa como mínimo probable, observando al paciente desde su ingreso hasta su desenlace, ya sea mejoría o defunción.

La información recolectada incluyó datos demográficos de los pacientes, comorbilidades, diagnóstico, fecha de ingreso y egreso, medicamento causante de la reacción adversa y desenlace.

a. Muestra

El universo total de pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca, durante el período 1 de enero 2016 a 31 de diciembre 2018, en los servicios de admisión continua, hospitalización o referidos a la consulta externa de Dermatología o Alergología, correspondió a 1671 pacientes.

b. Criterios de Inclusión

1. Pacientes mayores a 30 días y menores de 16 años 11 meses y 29 días de edad.
2. Atendidos en admisión continua, hospitalización o referidos a la consulta externa de Dermatología pediatría y/o Alergología del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca durante el periodo 1 de enero 2016 a 31 de diciembre 2018.
3. Que presenten manifestaciones dermatológicas sospechosas de ser inducidas por el uso de fármacos.

c. Criterios de exclusión

1. Pacientes que presenten manifestaciones dermatológicas, no atribuidas al uso de fármacos.
2. Pacientes con reacción adversa a medicamentos sin afección dermatológica

d. Criterios de eliminación

1. Pacientes en los que no se pudo acceder vía expediente electrónico a toda la información requerida en el formato de recolección de datos.
2. Pacientes cuyo expediente clínico electrónico incompleto

e. Campo de aplicación

Investigación socio médica.

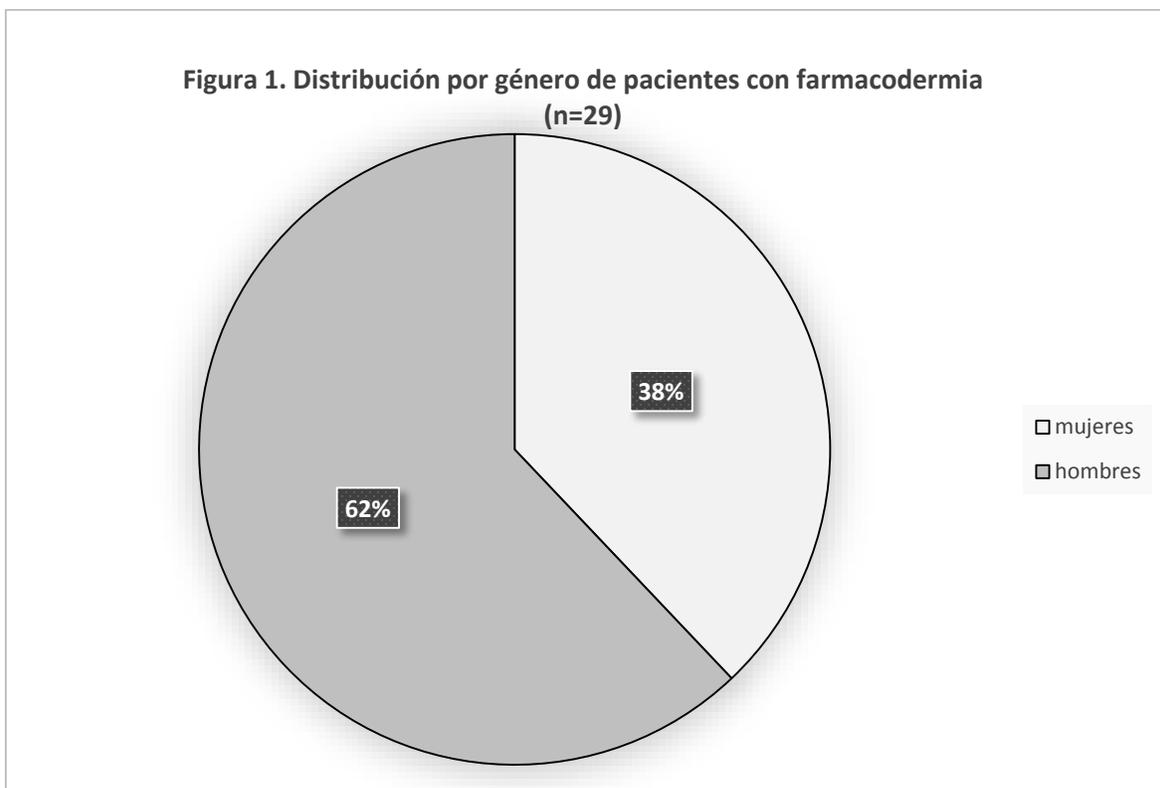
f. Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	NATURALEZA DE LA VARIABLE	DIMENSIONALIDAD
Sexo	Masculino, Femenino	Cualitativa dicotómico	Multidimensional
Edad	Años	Cuantitativa continua	Multidimensional
Tipo de farmacodermia	Reacciones maculopapulosas, exantemáticas y exfoliativas. Pustulosis aguda exantemática. Exantema fijo medicamentoso. Síndrome de hipersensibilidad (DRESS). Eritema exudativo multiforme. Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Urticaria y angioedema medicamentoso. Vasculitis cutánea medicamentosa. Necrosis cutánea inducida por anticoagulante. Fototoxicidad Fotoalergia.	Cualitativa nominal politémica	Unidimensional
Medicamento asociado	Se describirá el grupo de medicamentos, así como uso de más de un fármaco de forma simultánea.	Cualitativa nominal	Multidimensional

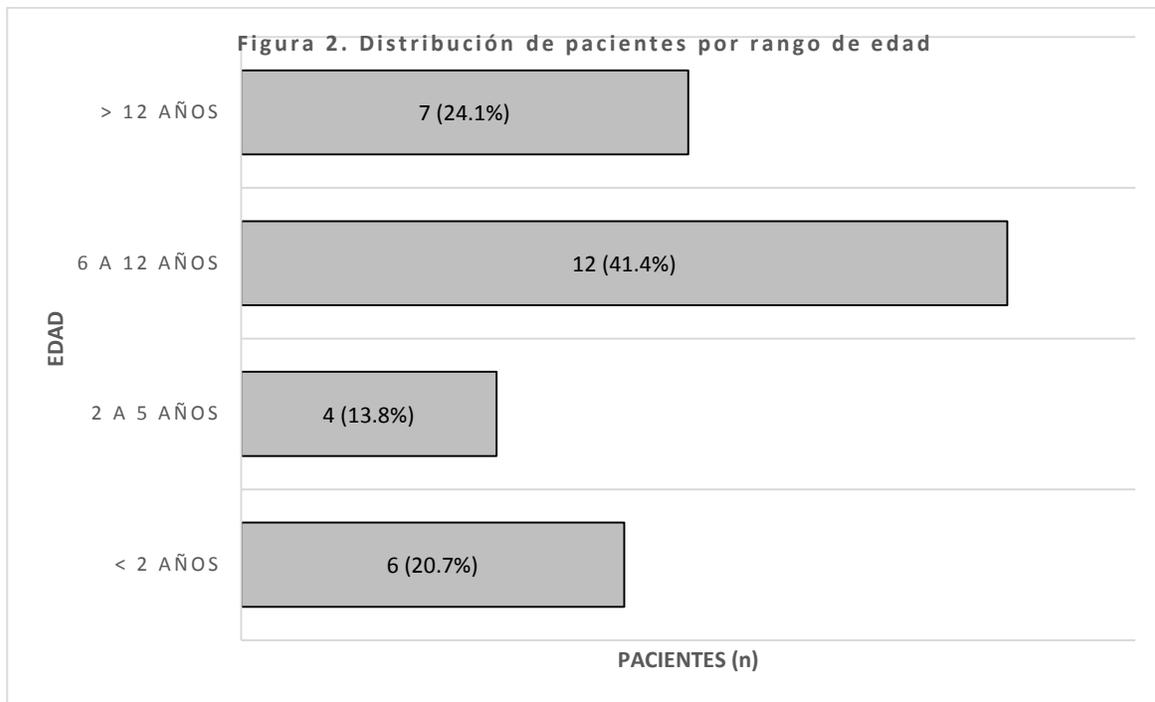
7. RESULTADOS

Se incluyeron todos los casos, en los que las reacciones adversas a medicamentos cumplieron con los criterios de selección, llenado los formatos de recolección de datos.

Durante el período 1 de enero de 2016 a 31 de diciembre de 2018, se registraron 29 casos de pacientes con farmacodermias; de los cuales 18 (62 %) fueron hombres y 11 (38 %) mujeres; y siendo, 1.7% del total de los 1671 pacientes pediátricos atendidos en el Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca (figura 1).



En cuanto a los casos reportados, al dividirlo por grupo etario se encontró que en el grupo de edad comprendido entre los 6 y 12 años (41.4%), el segundo rango de edad más frecuente fue en mayores de 12 años (24,1%). (figura 2)

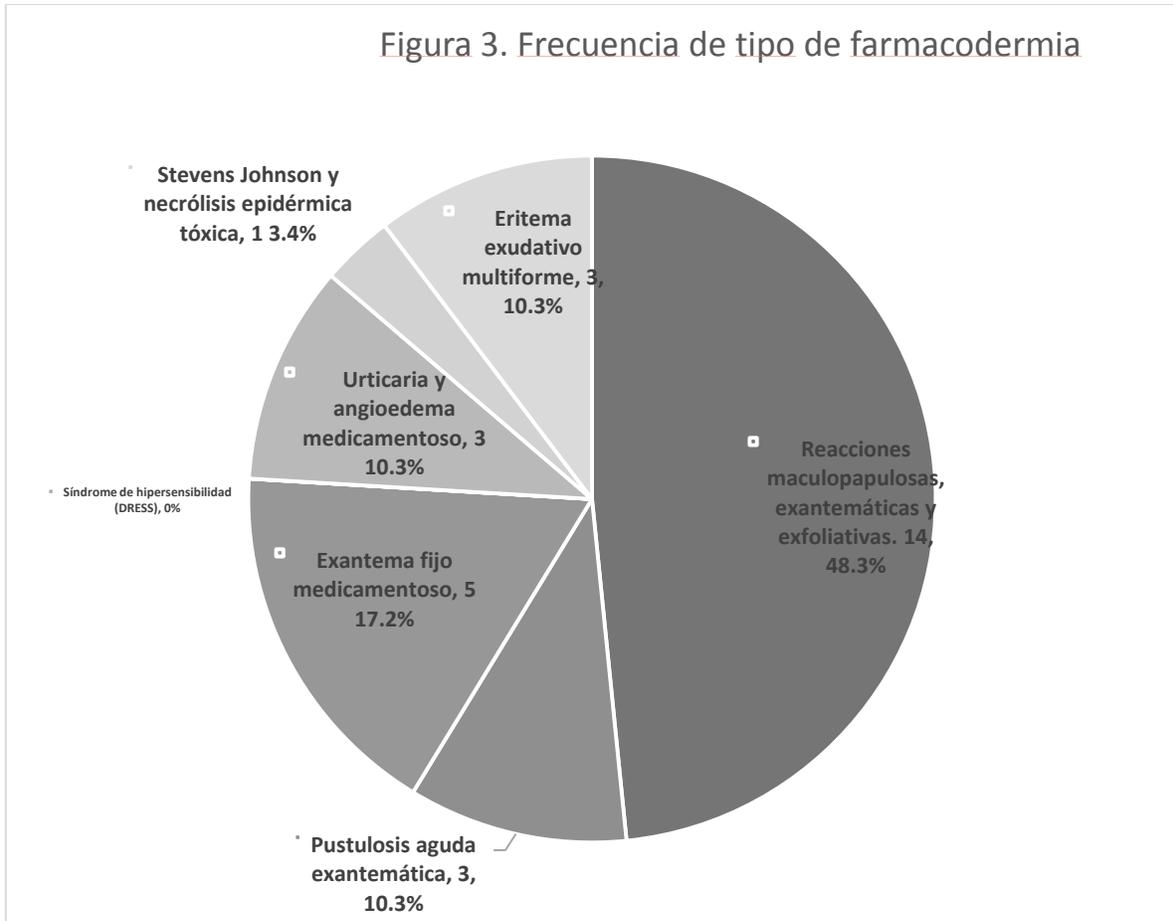


En términos de la clasificación de la morfología del tipo de farmacodermias, la reacción dermatológica más frecuente fueron las reacciones maculopapulosas, exantémicas y exfoliativas, asociadas a antibióticos, AINEs y polifarmacia, seguido de exantema fijo medicamentoso asociados también a la ingesta de antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos (figura 3).

Tabla 4 Prevalencia de farmacodermias de acuerdo a morfología de la lesión.	
Tipo de lesión	Grupo de fármacos identificados
Reacciones maculopapulosas, exantemáticas y exfoliativas.	Antibióticos (9)
	AINE (2)
	Polifarmacia (3)
Pustulosis aguda exantemática	Antibióticos (3)
Exantema fijo medicamentoso	Antibióticos (2)
	AINE (1)
	Ambos (2)
Síndrome de hipersensibilidad (DRESS)	-
Eritema exudativo multiforme	Antibióticos (1)
	AINE (1)
	Anticonvulsivo (1)
Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	AINE (1)
Urticaria y angioedema medicamentoso	Antibióticos (1)
	Polifarmacia (2)

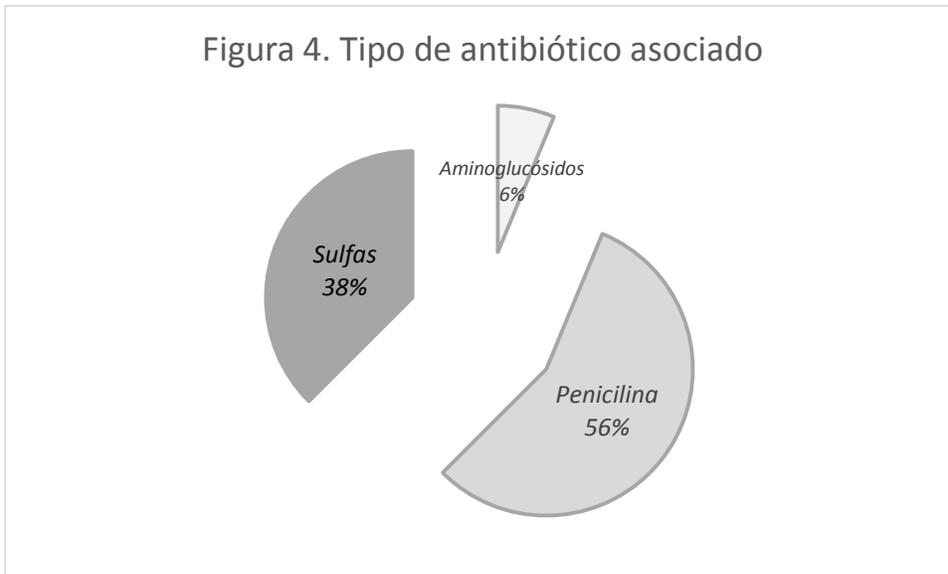
Los medicamentos más frecuentemente relacionados fueron los antibióticos con el 55.2%, seguido por los antiinflamatorios no esteroideos (AINES) con 17.2% y en 7 (24%) de los casos se asoció a más de un fármaco. Cabe señalar que, de acuerdo a la definición de la OMS, existió un caso de farmacodermia severa (Necrolisis Epidérmica tóxica) asociada a uso de fármacos antiinflamatorios; la cual produjo una larga estancia hospitalaria del paciente.

Figura 3. Frecuencia de tipo de farmacodermia



En nuestro estudio, el grupo de las penicilinas fueron los antibióticos más comúnmente asociados a farmacodermias (Figura 4).

Figura 4. Tipo de antibiótico asociado



En cuanto a los tratamientos, en todos los casos consistió en la suspensión del fármaco relacionado, además del uso de antihistamínicos y esteroides en algunos casos. En sólo un caso se empleó además gamaglobulina. Es importante recalcar que, todos los pacientes presentaron mejora con la suspensión del fármaco y el tratamiento indicado. No se registró ninguna muerte asociada a reacción por medicamento.

7. DISCUSIÓN

Las RAM son relativamente frecuentes, sin embargo a menudo pasan inadvertidas por desconocimiento y subregistro en el diagnóstico de los profesionales de la salud responsables de su atención.

El diagnóstico se centra fundamentalmente en el reconocimiento del patrón de reacción y en la realización de una correcta historia farmacológica, para poder evidenciar el/los fármacos implicados. Existen algunas pruebas diagnósticas (prueba epicutánea, test de transformación linfocítica, los microarreglos de polimorfismos enzimáticos, las determinaciones genéticas y el estudio histopatológico) de gran interés, pero limitada aplicabilidad clínica. Siendo pocas veces requeridos. Sin embargo, la presencia de eosinofilia en la citometría hemática, es sugestiva, aunque no determinante del diagnóstico de farmacodermia. (17,19)

De acuerdo a datos publicados por el Centro de Monitoreo Internacional de los Medicamentos, México se encuentra en un lugar intermedio en el reporte de RAM. (11)

A nivel internacional Giovanni Severino y colaboradores reportaron en 2004 una prevalencia de 3% de farmacodermias, en la población general. (4) En México, considerando únicamente la consulta de dermatológica la frecuencia reportada en 2013, era de 0.92% (14). Por su parte Chávez y colaboradores, refieren una frecuencia de farmacodermias del 34% también en población general, en un hospital de tercer nivel de atención del estado de Jalisco, durante un período de 8 años (2004 a 2012). (7)

Sin embargo, son escasos los reportes de la prevalencia en edad pediátrica a nivel mundial. En este estudio se registró 29 casos (prevalencia 1.7%), siendo esto, menor número de los reportados previamente. En concordancia con esto, Ramírez Reyna, reportó que en el Hospital Infantil de México alcanza solo 15% de todos los casos reportados (9).

En el presente estudio, la baja prevalencia puede probablemente deberse a que se excluyó a la población adulta y que, habitualmente es consumidora de polifarmacia. Otra posible causa es que sólo se incluyeron, aquellos casos interconsultados al servicio de Dermatología o Alergología, quedando fuera probablemente otros no reportados o subdiagnosticados. Lo anterior aunado a acciones epidemiológicas como la farmacovigilancia, con impacto en su prevalencia.

En nuestro grupo, el mayor número de farmacodermias, lo presentaron el grupo comprendido entre los 6 y 12 años, distinto a lo reportado por Ramírez Reyna (9) en donde la mayor prevalencia la presentó el grupo entre los 2 y 5 años de edad. En donde si bien la edad menor, representa un mayor riesgo de reacción a medicamentos; otros factores no inmunológicos (como dosis excesivas, la intolerancia, idiosincrasia, toxicidad acumulativa, alteraciones del equilibrio ecológico y las interacciones medicamentosas, etc) parecen influir de manera considerable, en éste grupo poblacional. Sin embargo, se requieren más estudios similares en población pediátrica para poder realizar mejores conjeturas.

En 24% de los casos se identificó la administración de polifarmacos causales de la farmacodermia, sin llegar a establecer una clara relación causal, que de acuerdo a referencias previas llega a ser hasta del 16%. Estos resultados son entendibles ya que, a mayor sea el número de medicamentos ingerido, el riesgo se incrementa por la interacción entre fármacos, mayor frecuencia de errores en dosificación y saturación de las vías metabólicas. (13)

En discrepancia, con reportes previos realizados por Llamas Velasco en España y Arenas en México, que destacan la mayor prevalencia en mujeres; en el presente estudio observamos una mayor frecuencia en hombres. (14,15) Presumiblemente, esto puede deberse a que las diferencias en composición corporal en los grupos de edad de los 6 a 12 años, aún no se encuentran manifiestas en su totalidad. (22)

Los trastornos oncológicos fueron los que más se asociaron como comorbilidad en los casos reportados. Este resultado es comprensible debido a la mayor exposición a medicamentos en éste grupos y que en el hospital es de tercer nivel y con un gran número de referencias de los hospitales de primero y segundo nivel (datos no presentados). Sin embargo, la prevalencia en este grupo de pacientes con respecto a las reportadas previamente en población pediátrica con patología general o previamente sana, no guarda diferencias significativas, por lo que podemos considerar que las farmacodermias pueden presentarse de igual forma en cualquier paciente.

En concordancia con lo reportado por la OMS en torno a farmacodermias severas (3 a 5% de los casos), encontramos sólo un caso reportado (3.4%) asociados a síndrome de Stevens-Johnson (SSJ)-necrólisis epidérmica tóxica (NET) (23,24). Es importante señalar que aun cuando estas complicaciones son graves pudiendo del 5% en el SSJ y del 30 a 50% en la NET conducir a la muerte; en este caso el paciente respondió favorablemente al tratamiento sin llegar a muerte. (25)

En general, los pacientes respondieron adecuadamente a la suspensión del fármaco y la administración de tratamiento específico con antihistamínicos y esteroides, requiriendo en un solo caso administración de gamaglobulina. En muy

pocas ocasiones evaluación por parte del servicio de Alergología y la desensibilización del fármaco sospechoso.

8. CONCLUSIONES

Las reacciones adversas en piel, asociadas al uso de medicamentos son relativamente comunes, la población pediátrica y en especial aquellos pacientes con padecimientos crónicos, que ameritan polifarmacia, son especialmente vulnerables a padecerlas. Sin embargo, no es mayor que la reportada en otros grupos poblacionales.

La forma de presentación más frecuente fue las reacciones maculopapulosas, exantemáticas y exfoliativas, siendo los antibióticos el grupo de fármacos más comúnmente asociados coincidentemente con reportes de otros autores.

El tratamiento principal consiste en la suspensión del fármaco, además del uso de antihistamínicos, esteroides y/o gamaglobulina, dependiendo la gravedad del cuadro y momento de inicio del tratamiento.

Es importante la identificación y notificación oportuna de reacciones adversas asociadas al uso de medicamentos que permita prevenir, identificar y tratar tempranamente a los pacientes, lo que permita la prevención y curación de complicaciones y secuelas asociadas.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Rodríguez L, García J, Hernández D, Jaso L. Farmacovigilancia II. Las reacciones adversas y el programa Internacional de monitoreo de Medicamentos. Rev Med IMSS 2004; 42 (5):419-423.
2. Suástegui I, Campos K, Dominguez J, Méndez S. Reacciones adversas a medicamentos. Rev Med Inst Mex Seguro Social (Internet). 2018 (consulta 5 marzo 2019); 56(1): 64-70. Disponible en <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2018/im181j.pdf>.
3. Ruiz R, Parish C, Beare J. Tratado de dermatología pediátrica. México: Interamericana-McGraw-Hill; 1992: 609-619.
4. Severino G, Del Zombo M. Adverse drug reactions: role of pharmacogenomics. Pharmacological Research. 2004; 49: 363–373.
5. Salud.gob.mx (Internet). Instalación y Operación de la Farmacovigilancia. NOM-220-SSA1. DOF, México: Sánchez J. 2016. (Actualizado 19 julio 2017). Disponible en: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5490830&fecha=19/07/2017.
6. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. JAMA. 1986; 256(24):3358-63.
7. 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. Dermatol Rev Mex 2014; 58:339-345.
8. Rodríguez L, García J, Barnés C, Santillán H, Jaso L. Farmacovigilancia III. La experiencia internacional. Rev Med IMSS 2005; 43 (2):131-140.
9. Ramirez A. Frecuencia de Presentación de farmacodermias en pacientes en el servicio de Urgencias del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Tesis

digital. Universidad Nacional Autónoma de México (internet). Febrero. 2013. México. Disponible en <http://oreon.dgbiblio.unam.mx/F?RN=554879442>

10. Goldsmith L, Katz S, Gilchrest B, Paller A, Leffell D, Wolff K. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, volume one. 8a. Ed. United States of America. McGraw-Hill; 2008.

11. Sharma V, Dhar S. Clinical pattern of cutaneous drug eruption among children and adolescents in north India. *Pediatric Dermatology*. 1995; 12: 178-183.

12. Edwards I, Aronson J. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and amagement. *Lancet*. 356 (9237):1255-9.

13. Llamas M. Farmacodermias. *Medicine*. 2010; 10(47):3123-30.

14. Arenas. *Dermatología. Atlas, diagnóstico y tratamiento*. Quinta edición. México. Interamericana-McGraw-Hill, 2013.

15. Justiniano H, Berlinger A, Sanchez J. Pattern analysis of drug-induced skin diseases. *Am J Dermatopathol*. 2008;30:352-69.

16. Stern R. Clinical practice. Exanthematous drug eruptions. *NEJM*. 2012; 366(26): 2492-2501.

17. Rotela V, Valiente C, Di Martino B, Rodríguez M, Bolla L. Farmacodermias. *CIMEL* 2016; 21(2) 42-47.

18. Shiohara T, Kano Y, Takahashi R. Current concept on the diagnosis and pathogenesis of drug induced hypersensitivity syndrome. *JMAJ*. 2009; 52(5): 347-352.

19. Weedon D. *Weedon's Skin Pathology*. 3rd Ed. London: Churchill Livingstone Elsevier, 2010..

20. Baldo B, Pham N. Classification and descriptions of allergic reactions to drugs. *Drug allergy: clinical aspects, diagnosis, mechanisms, structure-activity*

relationships. Springer Science+Business Media, LLC 2013. ISBN: 978-1-4614-7260-5. DOI 10.1007/978-1-4614-7261-2_2.

21. Lezcano L, Di Martino B, Rodríguez M, Knopfmacher O, Bolla L. Necrosis epidérmica tóxica: descripción de dos casos. Erupción cutánea severa producida por fármacos comunes. *Our Dermatol Online*. 2013; 4(4): 517-521.

22. Kliegman R, Behrman R, Jenson H, Stanton B. Nelson. Tratado de Pediatría. Volumen 1. 18 a. Ed. España. Elsevier. 2008.

23. Pichler W. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the p-i concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2:301.

24. Martínez S, Gómez M, Ocampo J. Actualidades en farmacodermias severas: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). *Gac Med Mex*. 2015;151:777-87

25. Harr T, French L. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2010;5:39.

Índice de tablas

Tabla 1. Clasificación clínica de las farmacodermias agudas	19
Tabla 2. Clasificación simplificada de Ackerman de patrones histopatológicos de farmacodermias.....	20
Tabla 3. Variables	23

Índice de figuras

Figura 1. Distribución por género de pacientes con farmacodermias	24
Figura 2. Distribución de pacientes por rango de edad.....	25
Figura 3. Frecuencia de tipo de farmacodermia	27
Figura 4. Tipo de antibiótico asociado	28
Anexos.....	36

ANEXOS

TABLA 1 Clasificación clínica de las farmacodermias agudas		
Cuadro clínico	Cronología en relación a la exposición del fármaco	Características
Reacciones maculopapulosas, exantemáticas y exfoliativas.	4-15 días	Erupción maculopapular de inicio en tronco.
Pustulosis aguda exantemática	De 24 a 72 hrs,	Pústulas no foliculares de predominio en pliegues sobre piel eritematoedematosa. Resolución con descamación circinada.
Exantema fijo medicamentoso	30 minutos a 8 horas	Placas eritematovioláceas edematosas y ovaladas con o sin ampolla central, con recidivas en la misma localización e hiperpigmentación residual
Reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) o síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos (DIHS).	1-8 semanas (habitualmente 4-21 días)	Erupción morbiliforme con fiebre, linfadenopatía, eosinofilia y alteraciones analíticas
Eritema exudativo multiforme menor	7-21 días	Máculas eritematosas con morfología en diana de localización habitual en dorso manos, palmas y caras de extensión de codos y rodillas.
Eritema exudativo multiforme mayor (EEM)	4-21 días	Con participación mínima de mucosas; y desprendimiento de la epidermis, menor a 10%. Lesiones también en blanco de tiro con un centro oscuros o purpúricos, que se pueden ampollar, pudiendo afectar palmas, plantas, y cavidad oral.
Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica	4-21 días	Ampollas y erosiones cutáneas y mucosas con dolor y signo de Nikolsky positivo. Con afección del 10% en el caso de SSJ, Del 10 a 30% superposición SSJ/NET, en el caso de afección mayor a 30% NET. Las lesiones se caracterizan por máculas eritemato-violáceas, algunas forman ampollas.
Urticaria y angioedema medicamentoso	Menos de 36 horas	Lesiones habonosas evanescentes y pruriginosas sin ningún sitio de predilección, pudiendo ser generalizadas.
Vasculitis cutáneas medicamentosa	7-21 días	Pápulas purpúricas, habitualmente en miembros inferiores y zonas de presión, es rara la afección sistémica.
Necrosis cutánea inducida por anticoagulante	3-5 días tras inicio de warfarina	Placas eritematovioláceas con ampollas de contenido hemorrágico que evolucionan a necrosis cutánea.
Fototoxicidad	Tras fotoexposición	Son reacciones fotoquímicas, similares a una quemadura solar, en áreas fotoexpuestas.
Fotoalérgia	Tras fotoexposición	Excematoso y en algunos casos tipo liquen plano.

Adaptado de Llamas Velasco M.

Tabla 2. Clasificación simplificada de Ackerman de patrones histopatológicos de farmacodermias

Patrón histopatológico	Variantes
Perivascular	Superficial, mixto, espongiótico, psoriasiforme, patrón de interface, liquenoide
Nodular y difuso	Linfomatoso, granulomatoso, intersticial, símil Sweet (neutrófilico).
Vesiculo-ampollar	Pénfigo, penfigoide, Ig A lineal, pseudoporfiria.
Pustuloso	Pustulosis exantemática aguda
Vasculitis	Pustulosis exantemática aguda
Foliculitis y perifoliculitis	Acneiforme, foliculitis pustular eosinofílica
Fibrosante	Esclerodermiforme
Paniculitis	Esclerodermiforme

Adaptado de Justiniano H, Berlingeri-Ramos AC, Sanchez JL.

Tabla 3.			
VARIABLE	DEFINICIÓN OPERACIONAL	NATURALEZA DE LA VARIABLE	DIMENSIONALIDAD
Sexo	Masculino, Femenino	Cualitativa dicotómico	Multidimensional
Edad	Años	Cuantitativa continua	Multidimensional
Tipo de farmacodermia	Reacciones maculopapulosas, exantemáticas y exfoliativas. Pustulosis aguda exantemática. Exantema fijo medicamentoso. Síndrome de hipersensibilidad (DRESS). Eritema exudativo multiforme. Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. Urticaria y angioedema medicamentoso. Vasculitis cutánea medicamentosa. Necrosis cutánea inducida por anticoagulante. Fototoxicidad Fotoalérgia.	Cualitativa nominal politómica	Unidimensional
Medicamento asociado	Se describirá el grupo de medicamentos, así como uso de más de un fármaco de forma simultánea.	Cualitativa nominal	Multidimensional

Figura 1. Distribución por género de pacientes con farmacodermia (n = 30)

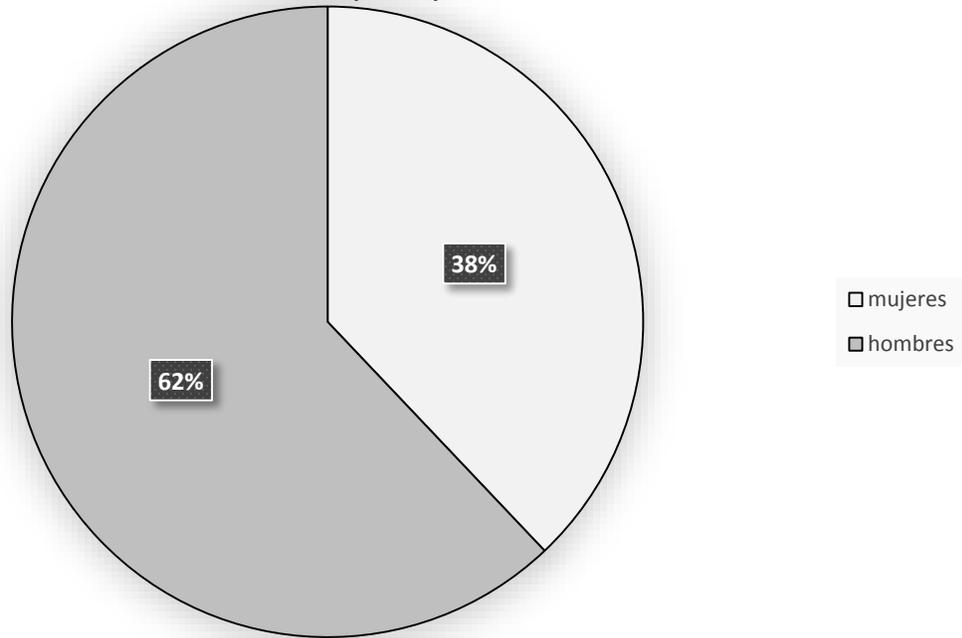


Figura 2. Distribución de pacientes por rango de edad

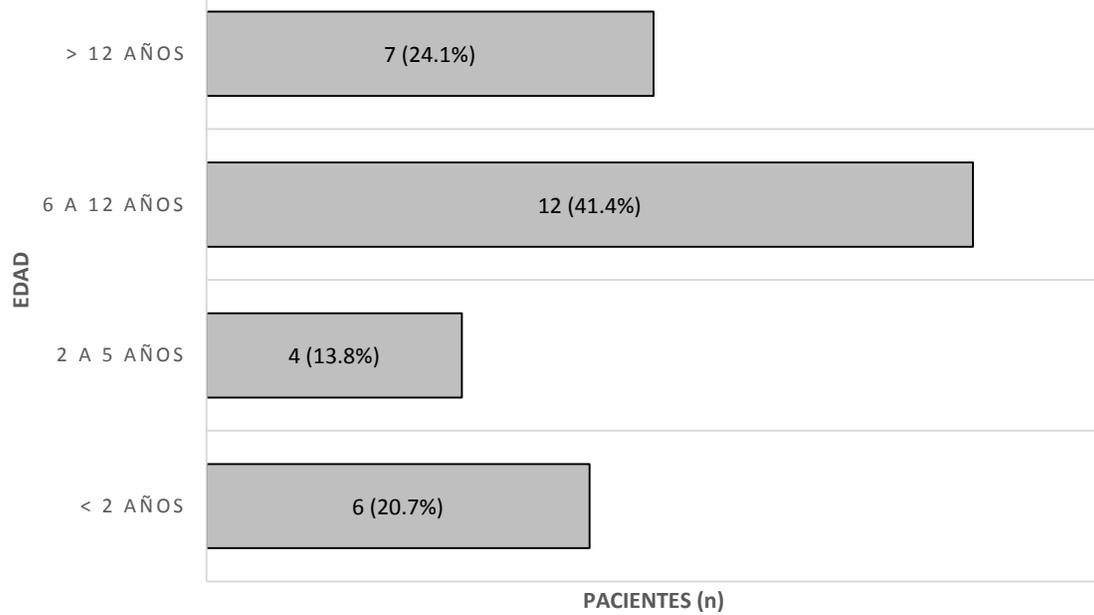
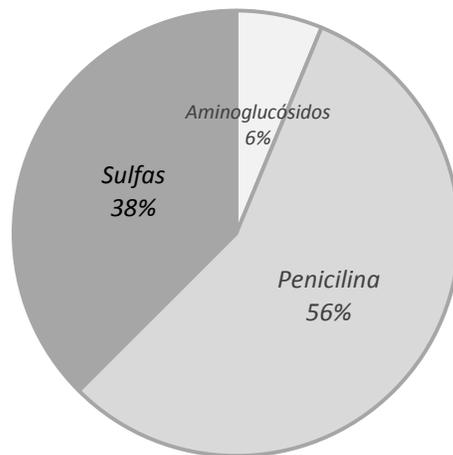


Tabla 4. Prevalencia de farmacodermias de acuerdo a morfología de la lesión.

Tipo de lesión	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)	Grupo de fármacos identificados
Reacciones maculopapulosas, exantemáticas y exfoliativas.	14	48.3	Antibióticos (9) AINE (2) Polifarmacia (3)
Pustulosis aguda exantemática	3	10.3	Antibióticos (3)
Exantema fijo medicamentoso	5	17.2	Antibióticos (2) AINE (1) Ambos (2)
Síndrome de hipersensibilidad (DRESS)	0	0	-
Eritema exudativo multiforme	3	10.3	Antibióticos (1) AINE (1) Anticonvulsivo (1)
Stevens Johnson y necrólisis epidérmica tóxica	1	3.4	AINE (1)
Urticaria y angioedema medicamentoso	3	10.3	Antibióticos (1) Polifarmacia (2)
Vasculitis cutáneas medicamentosa	0	0	-
Necrosis cutánea inducida por anticoagulante	0	0	-
Fototoxicidad	0	0	-
Fotoalérgia	0	0	-
Total	29	100%	-

Tabla 5. Medicamentos más frecuentes relacionados a farmacodermias.		
Medicamento	Frecuencia (n)	Porcentaje (%)
Antibióticos	16	55.2%
Antiácidos	0	0
Antidepresivos	0	0
Anticonvulsivantes	1	3.5%
AINES	5	17.2%
Quimioterapéuticos	0	0
Antirretrovirales	0	0
Polifarmacia	7	24.1%
Total	29	100%

Figura 3. Tipo de antibiótico asociado



Nombre	Edad	Sexo	Diagnóstico Dermatológico	Médico tratante	Medicamento asociado	Comorbilidades asociadas	Descenlace	Fecha de Ingreso	Fecha de Egreso	Manejo indicado	Descenlace