

# Prevalencia de las farmacodermias en pacientes hospitalizados en el Servicio de Dermatología de la UMAE del Centro Médico Nacional de Occidente. Periodo 2004-2012

Fabián Alejandro Chávez-Lemus<sup>1</sup>  
Claudia Reynoso-von Drateln<sup>2</sup>  
Norma Rodríguez-Martínez<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Residente de cuarto año de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Jefa del Servicio de Dermatología.

<sup>3</sup> Dermatóloga.

Hospital de Especialidades, Unidad Médica de Alta Especialidad, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social.

## RESUMEN

**Antecedentes:** las reacciones adversas a medicamentos desencadenan gran diversidad de cuadros clínicos. La piel es un órgano directamente implicado en los procesos de farmacocinética y farmacodinamia y es capaz de expresar múltiples reacciones en respuesta a los diferentes estímulos medicamentosos.

**Objetivos:** determinar la prevalencia de las reacciones adversas a medicamentos, identificar y establecer la morbilidad y mortalidad asociadas, así como las reacciones más frecuentes en los pacientes hospitalizados en el servicio de Dermatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS.

**Material y método:** estudio transversal y retrospectivo que incluyó a pacientes hospitalizados en el servicio de Dermatología entre el 1 de enero de 2004 y el 31 de diciembre de 2012 de acuerdo con un conteo no probabilístico de casos consecutivos.

**Resultados:** las reacciones adversas a medicamentos correspondieron a 34.4% de los pacientes hospitalizados en el servicio de Dermatología. El 63% eran mujeres. La reacción más frecuente fue el síndrome de Brocq-Lyell (32%), seguido del síndrome de Stevens-Johnson (14%). La comorbilidad más frecuente fue la epilepsia (16.1%) y la diabetes mellitus (15%). El 24% de los pacientes falleció.

**Conclusiones:** el síndrome de Stevens-Johnson y el síndrome de Brocq-Lyell fueron las entidades que con mayor frecuencia ocurrieron como reacciones adversas a fármacos en el servicio de Dermatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente.

**Palabras clave:** farmacodermias, polifarmacia, farmacovigilancia, reacción adversa a medicamentos.

Recibido: 15 de noviembre 2013

Aceptado: 28 de marzo 2014

**Correspondencia:** Dra. en C. Claudia Reynoso von Drateln

Belisario Domínguez 1000  
44340 Guadalajara, Jalisco  
vondrateln02@yahoo.com.mx

**Este artículo debe citarse como**

Chávez-Lemus FA, Reynoso-von Drateln C, Rodríguez-Martínez 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.

## ***Prevalence of Pharmacodermia in Hospitalized Patients in the Dermatology Service, UMAE of West National Medical Center, Mexico. Period 2004-2012***

### **ABSTRACT**

**Background:** Adverse drug reactions have different clinical expressions. The skin is an organ directly involved in the processes of pharmacokinetics and pharmacodynamics and is capable of expressing multiple reactions in response to different stimuli medicated.

**Objectives:** To determine the prevalence of adverse drug reactions, to identify and to establish the associated morbidity and mortality as well as the most frequent reactions in hospitalized patients in the Dermatology service of the Specialties Hospital, West National Medical Center, Mexican Institute of Social Security.

**Material and method:** A cross-sectional and retrospective analysis performed with patients hospitalized in the Dermatology service from January 1<sup>st</sup>, 2004 to December 31<sup>st</sup>, 2012 according to a non-probabilistic counting of consecutive cases.

**Results:** Adverse drug reactions corresponded to 34.4% of patients hospitalized in the Dermatology service; 63% were female. The most common reaction was Brocq-Lyell syndrome (32%), followed by Stevens-Johnson syndrome (14%). The most frequent comorbidity was epilepsy (16.1%) and diabetes mellitus (15%); 24% of the patients died.

**Conclusions:** Stevens-Johnson and Brocq-Lyell syndrome were found more frequently related with adverse drug reactions in Dermatology service of the Specialties Hospital, West National Medical Center, Mexican Institute of Social Security.

**Key words:** cutaneous drug reactions, polypharmacy, pharmacovigilance, adverse drug reaction.

### **ANTECEDENTES**

La Organización Mundial de la Salud define la reacción adversa a los medicamentos 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</sup>

La piel es un órgano directamente implicado en los procesos de farmacocinética y farmacodinamia, razón por la que es capaz de expresar múltiples reacciones clínicas en respuesta a los

diferentes estímulos medicamentosos. Del total de reacciones adversas por medicamentos, la piel se afecta aproximadamente en 25 a 30%, que ocurren en 3% de los pacientes hospitalizados.<sup>2</sup>

Las manifestaciones dermatológicas más frecuentes asociadas con reacciones adversas a los medicamentos son: exantema, urticaria con o sin angioedema, eritema pigmentado fijo, erupción liquenoide, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Brocq-Lyell y vasculitis.<sup>3,4</sup>

Las reacciones adversas a los medicamentos se clasifican, según DeSwarte, en predecibles (no inmunológicas o tipo A) e impredecibles (inmunológicas o tipo B).<sup>5,6</sup> Las reacciones no inmunológicas constituyen 80% de las reacciones adversas a los medicamentos, suelen depender de la dosis, se relacionan con la acción farmacológica conocida del producto y pueden ocurrir en cualquier individuo sano. Las reacciones inmunológicas, por lo general, no dependen de la dosis ni guardan relación con la acción farmacológica principal del producto.

Existen sistemas nacionales e internacionales que registran esas reacciones adversas; en México el Centro Nacional de Farmacovigilancia, que forma parte de la COFEPRIS desde el año 2001, es el responsable de recibir los informes de la detección de sospechas de reacciones adversas a los medicamentos, vacunas y dispositivos médicos por parte de los profesionales de la salud y laboratorios productores, evaluarlas, valorarlas y retroalimentar la información.

El Instituto Mexicano del Seguro Social, a través de su Centro Institucional de Farmacovigilancia, ha insistido desde hace algunos años que entre los temas trascendentes hacia los que se deben dirigir los esfuerzos son la comunicación abierta y efectiva de los beneficios, perjuicios, efectividad y riesgo, así como los temas generales de la seguridad de los medicamentos.<sup>7</sup>

El objetivo de este trabajo fue revisar la frecuencia de los patrones clínicos y de las posibles causas de las reacciones adversas a los medicamentos en pacientes que por ese motivo ameritaron hospitalización en la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional de Occidente, Hospital de Especialidades del IMSS.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudio transversal y retrospectivo efectuado del 1 de enero de 2004 al 31 de diciembre de 2012. Se incluyeron los pacientes mayores de 16 años hospitalizados en el servicio de Dermatología de la Unidad Médica de Alta Especialidad del Centro Médico Nacional de Occidente. El tamaño de la muestra se obtuvo de acuerdo con un conteo no probabilístico de casos consecutivos. Los criterios de selección fueron los siguientes: diagnóstico de reacciones adversas a los medicamentos en el expediente físico o electrónico y datos clínicos o de laboratorio que apoyaran ese diagnóstico. Se eliminaron los pacientes cuyos expedientes no señalaran los datos necesarios para el diagnóstico definitivo de reacción adversa a los medicamentos. Se utilizó una base de datos manejada en el programa Microsoft Excel 2010® para Windows.

El diagnóstico fue realizado en su oportunidad por cada médico adscrito al servicio de Dermatología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS responsable del caso, observando siempre una relación causal medicamento-reacción adversa como mínimo probable. Se observó a cada paciente desde su ingreso hasta su desenlace, ya sea mejoría o defunción.

La información recolectada incluyó los datos demográficos de los pacientes, diagnóstico, fecha de ingreso y egreso, comorbilidades, medicamento causante de la reacción adversa y desenlace. En caso de duda en alguna variable

se recurrió al expediente electrónico. Una vez recolectada la información se realizó el vaciado manual de la misma a una base de datos elaborada mediante el programa Microsoft® Excel 2010. Se utilizaron métodos de estadística descriptiva para la caracterización de la muestra.

## RESULTADOS

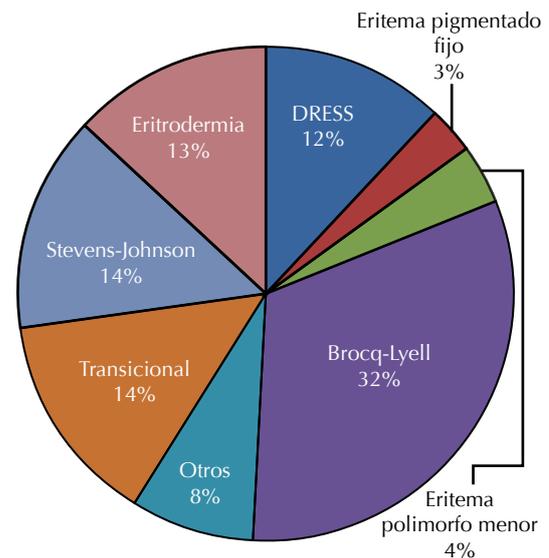
La prevalencia de pacientes con diagnóstico de reacción adversa a medicamentos en el servicio de Dermatología en la Unidad Médica de Alta Especialidad, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional de Occidente durante el periodo seleccionado fue de 34.4%.

Se incluyeron 93 pacientes, de los que 59 (63%) eran mujeres. La media de edad fue de 48.64 años. El promedio de días de hospitalización fue de 8.4 días.

De las entidades patológicas la más frecuente fue el síndrome de Lyell con 30 casos (32%), seguido por el síndrome de Stevens-Johnson y síndrome transicional (o síndrome de superposición Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica), ambos con 13 casos (14%), otros padecimientos fueron: eritrodermias con 12 casos (13%) y síndrome DRESS (reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos) 11 casos (12%), el 15% restante lo conformaron el eritema polimorfo menor, el eritema pigmentado fijo y otros, como fotosensibilidad y melanosis (Figura 1).

En 54 (58%) pacientes se documentaron estados comórbidos, mientras que 39 (42%) no padecían otra enfermedad.

La comorbilidad más frecuente fue la epilepsia ( $n$ : 15, 28%) seguida por la diabetes mellitus tipo 2 ( $n$ : 14, 26%), insuficiencia renal crónica ( $n$ : 10, 18%), hipertensión arterial sistémica ( $n$ : 9, 17%), hipotiroidismo ( $n$ : 4, 7%) y artritis reumatoide ( $n$ : 2, 4%).



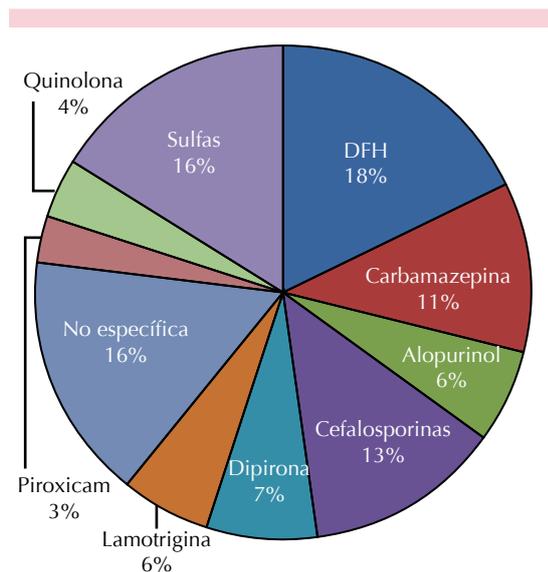
**Figura 1.** Dermatitis asociadas con reacción adversa a fármacos.

Los fármacos que con mayor frecuencia se asociaron con reacciones adversas cutáneas fueron: difenilhidantoína ( $n$ : 15, 18%), sulfas ( $n$ : 13, 16%), cefalosporinas ( $n$ : 11, 13%), carbamazepina ( $n$ : 9, 11%), dipirona ( $n$ : 6, 7%), lamotrigina ( $n$ : 5, 6%) y piroxicam ( $n$ : 3, 3%). En 22 pacientes no se determinó el fármaco probablemente responsable (Figura 2).

En cuanto al desenlace 71 pacientes (76%) tuvieron alivio del cuadro y 22 (24%) fallecieron por complicaciones derivadas de la reacción adversa a medicamentos.

De los 22 pacientes que fallecieron 13 (59%) eran mujeres. La mortalidad en hombres fue de 26% y en mujeres de 22%. La media de edad de los fallecidos fue de 61.3 años.

El síndrome de Lyell fue la entidad que reportó mayor mortalidad con 12 pacientes (54%), seguido por el síndrome de Stevens-Johnson ( $n$ : 4,



DFH: difenilhidantoína.

**Figura 2.** Medicamentos causales de las reacciones adversas.

18.5%), eritrodermia ( $n$ : 4, 18.5%) y síndrome de superposición Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica ( $n$ : 2, 9%). El promedio de días de hospitalización de los pacientes que fallecieron fue de 6.

## DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio demuestran una alta prevalencia de reacciones adversas a medicamentos (32%) en comparación con un estudio previo efectuado en nuestro hospital, que señaló que en un periodo de cuatro años (2004-2008), las reacciones adversas a medicamentos afectaron a 0.05% de los pacientes hospitalizados, el órgano más afectado fue la piel, seguido del cardiovascular y el renal.<sup>8</sup>

La mayor prevalencia de reacciones adversas a medicamentos en esta investigación puede deberse a que se realizó exclusivamente en pacientes asignados al servicio de Dermatología.

La piel, como órgano inmunológico, participa de manera activa y decisiva en la fisiopatogenia de las reacciones adversas a medicamentos. Nuestro hospital pertenece a una unidad hospitalaria de tercer nivel de atención, de manera que todos los ingresos por reacciones adversas a medicamentos son de gravedad moderada a grave. Se estima que las reacciones adversas ocupan entre el cuarto y sexto lugar como causa de muerte en algunos países.<sup>9</sup> La reacción adversa a medicamentos más frecuente en nuestro estudio fue el síndrome de Brocq-Lyell, seguido por el síndrome de Stevens-Johnson, cuya mortalidad es, incluso, de 40 a 60%, según lo reportado en los estudios de Ducic y Gutiérrez.<sup>10,11</sup> Los resultados de nuestro estudio revelaron una mortalidad general por reacciones adversas a medicamentos de 24% y por el síndrome de Brocq-Lyell de 40%.

Se ha observado que la derivación temprana, antes de siete días, a un centro de quemados disminuye la incidencia de bacteriemia y sepsis, lo que reduce la mortalidad; por el contrario, la mortalidad asciende a 83% en los pacientes referidos después del séptimo día.<sup>12</sup>

Los factores de riesgo de padecer una reacción adversa a medicamentos observados en este estudio fueron: ser del género femenino, la edad y, en menor medida, padecer comorbilidades. La edad media de los pacientes del estudio fue de 48 años, edad en la que son frecuentes uno o más estados comórbidos y la polifarmacia. Esto concuerda con lo referido en el estudio de Hernández-Salazar y su grupo,<sup>13</sup> en el que los adultos mayores de 41 años las reacciones cutáneas fueron más frecuentes (50%), porque por lo general consumen mayor cantidad de medicamentos debido a que padecen enfermedades concomitantes.<sup>13</sup> Además, en estos pacientes es difícil determinar el fármaco causante de la reacción debido a la alta frecuencia de polifarmacia y a la falta de un patrón específico de reacción de cada medicamento.<sup>14,15</sup>

Al igual que lo reportado en el estudio de Zavaleta y Rosete,<sup>16</sup> donde 63% de los pacientes afectados por reacciones adversas a medicamentos fueron mujeres, nuestros resultados mostraron que estas reacciones fueron más frecuentes en el sexo femenino. No existe una explicación clara de esto, pero una de las hipótesis es que existe mayor susceptibilidad de la piel y del intestino de la mujer a los estímulos nocivos de medicamentos, incluso puede haber una influencia hormonal.<sup>17</sup>

En la bibliografía internacional el grupo terapéutico de los analgésicos antiinflamatorios no esteroides ocupa el primer lugar como causante de reacciones adversas a medicamentos; aunque esas reacciones adversas se manifiestan con más frecuencia como dispepsias, úlceras y sangrado y no específicamente en la piel.<sup>18</sup> En México el primer lugar de causantes de reacciones adversas a medicamentos lo ocupan los antibióticos y de estos el trimetoprim con sulfametoxazol<sup>13</sup> y las penicilinas.<sup>18</sup> Sin embargo, en este estudio el grupo farmacológico más reportado fue el de anticonvulsivos, lo que coincide con el trabajo de Hernández-Salazar y su grupo, en el que la carbamazepina estuvo implicada en 40% de las reacciones severas.<sup>13</sup> Esto pudiera deberse a la diversidad e incidencia de las reacciones adversas que se producen en nuestro hospital. Sin embargo, también se sabe que existe un subregistro de reacciones adversas a medicamentos en nuestra institución y algunos médicos consideran que sólo es necesario notificar las reacciones adversas a medicamentos graves o inesperadas. Los médicos sólo informan 18% de las reacciones adversas a medicamentos que observan.

En este trabajo existen algunas limitaciones, una de ellas es que no se contó con el registro total de otros fármacos que estuvieran consumiendo los pacientes para valorar las interacciones medicamentosas.

La valoración de la causalidad es un aspecto decisivo en el estudio de las reacciones adversas a medicamentos. En nuestro estudio no pudieron determinarse las concentraciones plasmáticas de los fármacos administrados. La única manera de valorar la causalidad es mediante algoritmos de causalidad.

La práctica médica lleva implícito el acto de la prescripción de medicamentos y, por consiguiente, el médico debe ser consciente de la existencia de las reacciones adversas para poder enfrentarse de manera adecuada no sólo a la sospecha clínica, sino al manejo del problema. La educación y el conocimiento son importantes en cualquier sentido en la vida, identificar las posibles reacciones adversas a fármacos y, sobre todo, conocer cuáles son antes de prescribir un fármaco ayudará a decidir a tiempo cuándo suspender los medicamentos que ocasionen daño, así podremos aspirar a lograr que el beneficio sea indiscutiblemente superior al riesgo.

## REFERENCIAS

1. NOM-220-SSA1-2002 Instalación y Operación de la Farmacovigilancia. En: Diario Oficial de la Federación. Fecha de publicación: 15 noviembre 2004. México.
2. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA* 1998;279:1200-1205.
3. Reynoso DC, Villagrán PM, Rodríguez MN, Rodríguez BS y col. Abordaje terapéutico del síndrome de necrólisis epidérmica tóxica (síndrome de Brocq-Lyell). *Dermatol Rev Mex* 2009;53:288-294.
4. Roberts DL, Marks R. Skin reactions to carbamazepine. *Arch Dermatol* 1981;117:273-275.
5. Krohn K, Bennett. Drug-induced autoimmune disorders. *Immunol Allergy Clin North Am* 1998;18:897-907.
6. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-1259.
7. Referido en Farmacovigilancia Reacciones Adversas a los Medicamentos. Portal IMSS. <http://www.imss.gob.mx/transparencia/CuadrosBasicos/Pages/farmacovigilancia.aspx>
8. Yerenas García C. Reacciones adversas a fármacos en la Unidad Médica de Alta Especialidad CMNO IMMS. Tesis 2008.

9. Bates DW, Spell N, Cullen DJ, Burdick E, et al. The cost of adverse drug events in hospitalized patients. *JAMA* 1997;277:307-311.
10. Ducic I, Shalom A, Rising W, Nagamoto K, Munster A. Outcome of patients with toxic epidermal necrolysis syndrome revisited. *Plast Reconstr Surg* 2002;102:768-773.
11. Gutiérrez SJ, Argüelles CJA, González MMG, Gutiérrez GY. Necrólisis epidérmica tóxica. *Cir Plast* 2005;15:158-162.
12. García DI, Roujeau JC, Cruces PM. Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens-Johnson: clasificación y actualidad terapéutica. *Actas Dermosifiliogr* 2000;91:541-551.
13. Hernández Salazar A, Vega Memije E, Hojyo Tomoka MT. Epidemiología de las reacciones cutáneas adversas a fármacos en el Servicio de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González. *Dermatol Rev Mex* 2011;55:327-333.
14. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1975 to 1982. *JAMA* 1986;256:3358-3363.
15. Stern R, Blacker KL, Wintroub B. Cutaneous reaction to drugs. In: Fitzpatrick TB, Eisen AZ, Wolff K, editors. *Dermatology in general medicine*. 4<sup>th</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 1999;1783-1794.
16. Zavaleta BM, Rosete RA. Reacciones adversas a medicamentos (RAM) en el Hospital Médica Sur. Avances y dirección de nuestros logros. *Med Sur* 2007;14:169-175.
17. Zopf Y, Rabe C, Neubert A, Janson C, et al. Gender-based differences in drug prescription: relation to adverse drug reactions. *Pharmacology* 2009;84:333-339.
18. Rodríguez BL, García VJ, Giral BC, Hernández SD y col. Farmacovigilancia III. La experiencia internacional. *Rev Med IMSS* 2005;43:131-140.

#### FE DE ERRATAS

En el número 3-2014 de *Dermatología Revista Mexicana*, en el artículo **Cuerno cutáneo: una sorpresa histopatológica** (2014;58:285-288), el nombre correcto del primer autor es Juan Manuel Ruiz-Matta.