

MANIFESTACIONES CUTÁNEAS POR REACCIONES A MEDICAMENTOS EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL ESCUELA, TEGUCIGALPA

CUTANEOUS REACTIONS TO DRUGS IN PATIENTS ATTENDED AT HOSPITAL ESCUELA, TEGUCIGALPA

Martha Herrera-Guzmán¹, Xenia Velásquez¹, Ofelia Wilkinson-Oberti, Ramón J. Soto, Jackeline Alger⁴

RESUMEN. OBJETIVO. Identificar las manifestaciones cutáneas más frecuentemente asociadas al uso de medicamentos sistémicos y determinar cuáles son estos fármacos en pacientes atendidos en el Hospital Escuela. **MATERIAL Y MÉTODOS.** Se realizó un estudio descriptivo, transversal en pacientes con manifestaciones cutáneas al momento de estar en un curso terapéutico que asistieron a la Consulta Externa del Servicio de Dermatología del Hospital Escuela, en el período de Septiembre 1998 a Septiembre 1999. A través de un cuestionario se obtuvieron datos sociodemográficos, se caracterizó la (s) lesión (es) y se investigó el tipo de fármaco asociado en tiempo a la aparición de la lesión. Los datos se procesaron con el Programa Epi Info versión 6.04b (CDC, Atlanta, EUA).

RESULTADOS. El promedio de edad de los pacientes fue 27 años \pm DE 20, con predominio del sexo femenino (55%), el 79% procedían del área urbana y un 43.1% eran estudiantes. Las manifestaciones cutáneas más frecuentemente vistas fueron toxidermia fija medicamentosa (43.1%), eritema polimorfo (19.0%), reacción foto-tóxica (13.8%) y exantema generalizado (10.3%). Los fármacos involucrados en estas dermatosis fueron antibióticos (36.2%) y de estos el más frecuente fue trimeto-prim-sulfametoxazole (24.1%). El tiempo promedio de exposición a drogas fue 11.7 días \pm DE 10.5. el antecedente de manifestaciones cutáneas por exposición medicamentosa se asoció a la presentación de lesiones en forma más rápida, menos de una semana (OR=18.5 p= 0.00006).

CONCLUSIONES. La toxidermia fija medicamentosa es la farmacodermia más frecuentemente observada en este estudio. Trimetoprim sulfametoxazole es el antibiótico más frecuentemente implicado. La presencia previa de reacciones medicamentosas en piel se asocia a la presentación más rápida de las lesiones cutáneas.

PALABRAS CLAVE: Reacciones medicamentosas, toxidermias, farmacodermias.

ABSTRACT. OBJECTIVE. To identify the cutaneous reactions more frequently associated to systemic drugs and to determine which of these drugs are most com-monly sean.

MATERIAL AND METHODS. A descriptiva transversal study was made in patients who developed cutaneous manifestations at the time of a therapentic course who assisted to the out patient Service of Dermatology, Hospital Escuela, during September 1998 through September 1999. Data concerning sociodemographic factors, type of lesión (s), type of drug associated in time to the lesión appearance were all obtained through a questionnaire. The data was processed with MS Epi Info versión 6.04b (CDC, Atlanta, USA).

RESULTS. The mean age of the patients studied was 27 years \pm SD 20, with a female predominance (55%), 79% carne from urban áreas and 43% were students. The most frequently observed cutaneous reactions were fixed drug eruptions (43.1%), erytéma multiforme (19.0%), phototoxic reaction (13.8%) and generalized macular

¹ Residente III Año Postgrado de Dermatología. Universidad Nacional Autónoma de Honduras (UNAH).

² Servicio de Dermatología, Hospital Escuela (HE).

³ Unidad de Investigación Científica, Facultad de Ciencias Médicas. UNAH.

⁴ Servicio de Parasitología, Departamento de Laboratorio Clínico. HE.

rash (10.3%). The drugs most frequently involved were antibiotics (36.2%) and of these it was trimethoprim-sulfamethoxazole the most commonly seen. The mean time of drug exposure was 11.7 days \pm SD 10.5. The fact that the patient had a history of previous cutaneous drug reaction was associated to the quicker appearance of the new cutaneous reaction, less than one week, (OR 18.5 $p=0.000006$).

CONCLUSIÓN. Fixed drug eruptions are the cutaneous reactions to drugs most frequently observed in this study. Trimethoprim-sulfamethoxazole is the antibiotic most frequently involved. The history of a previous cutaneous reaction to drugs is associated with a sooner presentation of cutaneous lesions.

KEY WORDS: Drug reactions, fixed drug eruptions.

INTRODUCCIÓN.

Las reacciones cutáneas a medicamentos sistémicos son manifestaciones que se observan frecuentemente en los ambientes hospitalarios y especialmente en clínicas dermatológicas de todo el mundo (1). Se estima que la incidencia de farmacodermias en pacientes hospitalizados es del 2 al 5% y en pacientes de Consulta Externa es de un rango muy amplio que va del 2 al 40% (2).

Las farmacodermias tienen un espectro clínico muy variado, sin embargo, nos limitaremos a los más comunes que son la toxidermia fija medicamentosa, eritema polimorfo menor y mayor (Sd. Stevens-Johnson, Sd. de Lyell), rash generalizado, urticaria y reacciones fototóxicas. Dentro de las drogas que más se han asociado a farmacodermias están antiinflamatorios no esteroideos, sulfas, hidantoinatos y antifímicos (3).

Aunque las farmacodermias no figuran dentro de las primeras diez causas de consulta dermatológica, es importante que tanto el médico tratante como el paciente estén concientes que existen drogas utilizadas comúnmente que pueden producir ciertas manifestaciones dentro de las cuales se incluyen las dermatológicas. En vista de que en el país se desconocen la frecuencia con que ocurren las farmacodermias así como las drogas implicadas, se consideró importante realizar una investigación sobre el tema. Aunque el presente estudio es descriptivo y no está diseñado para establecer una relación causa-efecto, se espera que la información sea útil para el clínico que aborde estos problemas.

MATERIAL Y MÉTODOS.

Durante el período de un año, septiembre 1998 a septiembre 1999, entre los pacientes atendidos en la Consulta Externa del Servicio de Dermatología, Hospital Escuela se identificaron aquellos que desarrollaron manifestaciones cutáneas en el momento de estar cumpliendo un curso terapéutico. Los pacientes registrados en el estudio fueron evaluados clínicamente y se recolectaron datos asociados a su patología a través de un cuestionario. De manera particular se determinó las características de la lesión, los medicamentos ingeridos y se determinó una asociación temporal (días a semanas) entre la ingesta del medicamento y la aparición de la lesión.

Los datos fueron procesados y analizados utilizando el programa Epi info 6.04b (CDC, Atlanta, GA) y los resultados se presentan como frecuencias y porcentajes de las variables en estudio, y se utilizó las pruebas de Chi cuadrado y Razones de disparidad (Odds Ratio) para determinar la significancia estadística de las diferencias o asociaciones entre algunas variables.

RESULTADOS.

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS.

Se estudiaron 58 pacientes, 32 femeninas (55%) y 26 masculinos (45%) atendidos en la Consulta Externa del Servicio de Dermatología quienes cursaban con alguna manifestación cutánea por reacción a medicamentos. La mediana de la edad de este grupo de pacientes estudiados fue de 23 años (rango de 1-86 años). La mayoría de ellos procedían del área urbana (77.6%) y eran estudiantes (43.1%) (Cuadro 1).

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS.

Las manifestaciones cutáneas por reacciones a medicamentos más frecuentemente encontradas fueron toxidermia fija medicamentosa (43.1%), eritema polimorfo (19.0%), reacciones fototóxicas (13.8%) y rash generalizado (10.3%) (Cuadro 2).

Las drogas más comúnmente implicadas en estas dermatosis fueron antibióticos (36.2%) y de éstos a su vez fue trimetoprim-sulfametoxazole (24.1%) (Cuadro 3).

Se pudo observar que la mayoría de personas que desarrollaron una toxidermia fija medicamentosa y eritema polimorfo la hicieron al estar cumpliendo un curso terapéutico con trimetoprim-sulfametoxazole. La reacción fototóxica se vio más cuando los pacientes tomaban tanto antibióticos (tetraciclinas) e hidantoinatos y el rash generalizado se observó durante el uso de aspirina.

CUADRO 1

CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON MANIFESTACIONES CUTÁNEAS POR REACCIONES A MEDICAMENTOS

CARACTERÍSTICAS	NÚMERO	%
SEXO		
FEMENINO	32	55
MASCULINO	26	45
EDAD		
0-10 AÑOS	16	27.6
11-20 AÑOS	11	19.0
21-30 AÑOS	11	19.0
31-40 AÑOS	6	10.3
> DE 40 AÑOS	14	24.1
MEDIA: 27		
MEDIANA: 23		
RANGO 1-86 AÑOS		
PROCEDENCIA		
RURAL	12	20.7
URBANO	46	79.3
OCUPACIÓN		
ESTUDIANTE	25	43.1
OFICIOS DOMÉSTICOS	8	13.8
PROFESIONAL	6	10.3
AGRICULTOR	2	3.4
NINGUNA*	15	25.9
OTRO	2	3.4

* Niños preescolares

El promedio de tiempo que los pacientes estuvieron utilizando estos fármacos fue entre 1-3 semanas (51.7%) (Cuadro 4). Es necesario señalar que cuando los pacientes tenían antecedente de algún tipo de farmacodermia, el tiempo de aparición de la nueva

dermatosis se acortaba a menos de una semana (Cuadro 5), dato estadísticamente significativo (OR 18.5, $p=0.000006$), aunque con un intervalo de confianza amplio (IC 95% $3.9 < OR < 98.7$).

CUADRO 2

INCIDENCIA DEL TIPO DE LESIÓN EN PACIENTES CON MANIFESTACIONES CUTÁNEAS POR REACCIONES A MEDICAMENTOS

N=58

TIPO DE REACCIÓN	NÚMERO	%
ERITEMA POLIMORFO	11	19.0
FOTOTÓXICA	8	13.8
EXANTEMAGENERALIZADO	6	10.3
Sd. LYELL	1	1.7
Sd. STEVENS-JOHNSON	4	6.9
TOXIDERMIA FIJA	25	43.1
MEDICAMENTOSA		
URTICARIA	3	5.2
TOTAL	58	100

CUADRO 3

DISTRIBUCIÓN DEL TIPO DE DROGA USADA POR LA POBLACIÓN ESTUDIADA

N=58

DROGA	NÚMERO	%
ANTIBIÓTICOS	21	36.2
ANTIINFLAMATORIOS NO ESTEROIDALES	9	15.5
ASPIRINA	7	12.1
BARBITÚRICOS	1	1.7
CARBAMAZEPINA	1	1.7
HIDANTOINATOS	5	8.6
OTROS	14	24.1
TOTAL	58	100

CUADRO 4**TIEMPO DE EXPOSICIÓN A LA DROGA PREVIO A LA APARICIÓN DE MANIFESTACIONES CUTÁNEAS**

N=58

TIEMPO	NÚMERO	%
MENOS DE 1 SEMANA	19	32.8
1-3 SEMANAS	30	51.7
MAS DE 3 SEMANAS	9	15.5
TOTAL	58	100

CUADRO 5**RELACIÓN ENTRE ANTECEDENTE DE MANIFESTACIONES CUTÁNEAS POR DROGAS Y TIEMPO DE EXPOSICIÓN AL FÁRMACO EN LOS PACIENTES ESTUDIADOS**

N=58

TIEMPO	ANTECEDENTE DE MANIFESTACIÓN CUTÁNEA POR MEDICAMENTOS							
	SI		NO		OR	IC	95%	P
	No.	%	No.	%				
< 1 SEMANA	15	75.0	5	13.2	18.48	3.9	98.7	0.000006
≥ 1 SEMANA	5	25.0	33	86.8				
TOTAL	20	100	38	100				

DISCUSIÓN.

Las farmacodermias son dermatosis reaccionales atribuibles a un medicamento sistémico o tópico que alcanza la circulación general. Las farmacodermias son bastante frecuentes (4) y en un momento dado, la mayoría de los medicamentos pueden producir alguna reacción medicamentosa por diferentes mecanismos. Sin embargo, hacer diagnóstico preciso puede ser muy difícil ya que en casos como el rash generalizado o eritema polimorfo deben excluirse causas infecciosas (5, 6) para poder concluir que un medicamento dado sea la causa de la

farmacodermia. En vista de esto este estudio es descriptivo y no está diseñado para demostrar asociación entre uso de una droga y desarrollo de la reacción medicamentosa. Las reacciones pueden ser muy variadas y heterogéneas. La mayoría de los síntomas cutáneos frecuentemente son transitorios e inofensivos pero algunos como la necrólisis epidérmica tóxica pueden llevar a la muerte. De manera que los medicamentos pueden causar no sólo el efecto deseado sino que también otros indeseados.

En este estudio, la farmacodermia más frecuentemente observada fue la toxidermia fija medicamentosa debida a trimetoprim-sulfametoxazole. Esto no coincide con lo que la mayoría de la literatura mundial describe en la que el rash macular generalizado ocupa el primer lugar asociado a una amplia gama de medicamentos (7). Esta dermatosis se describe con mayor frecuencia secundaria al uso de oxitetraciclina o tetraciclina.

La reacción medicamentosa que ocupó el segundo lugar en frecuencia en este estudio fue el eritema polimorfo, que al igual que la toxidermia fija medicamentosa fue por trimetoprim-sulfametoxazole. Esto si coincide con lo descrito del eritema polimorfo menor el cual es producido generalmente por combinaciones de derivados de sulfonamidas con trimetoprim (7). Las reacciones fototóxicas ocuparon el tercer lugar en frecuencia en este grupo de pacientes. Tal como lo describe la literatura, estas pueden ser producidas en la mayoría de las ocasiones por tetraciclinas o fenotiazinas (8). En el caso del rash generalizado no se observó predominancia por ningún medicamento o grupo de medicamentos. Ya se ha descrito que casi todos los fármacos pueden producir una erupción macular o maculopapular. Sólo se encontraron tres urticarias relacionadas a medicamentos: una por ofloxacina, otra por cefuroxime y la tercera por un complejo vitamínico. A todos los pacientes que acudían a nuestra consulta por urticaria se les practicaban exámenes de rutina con el fin de excluir causas infecciosas. Según lo descrito en la literatura, la urticaria es la segunda causa más común de reacción medicamentosa; sin embargo, nuestros hallazgos no corroboraron esta observación.

Dentro de las farmacodermias más graves se encuentran el síndrome de Stevens-Johnson y el

síndrome de Lyell (necrólisis epidérmica tóxica). De los pacientes estudiados se encontraron cuatro casos de síndrome de Stevens-Johnson y las drogas implicadas fueron diferentes en cada caso no mostrando predominancia de un grupo farmacológico. Según la literatura lo más frecuente es que se deban a antibióticos derivados de las sulfonamidas (9-11). El único caso de síndrome de Lyell encontrado fue por trimetoprim-sulfametoxazole. Todos estos pacientes evolucionaron favorablemente.

En este estudio no hubo predilección por sexo y en la mayoría de las reacciones medicamentosas no se describe en la literatura que exista esta preferencia, a excepción del síndrome de Lyell en el que se observa con mayor frecuencia en las mujeres (12). Sin embargo, sólo hubo un paciente masculino con necrólisis epidérmica tóxica.

El tiempo promedio entre la exposición a la droga y la aparición de la farmacodermia fue entre una y tres semanas. Encontrando que los pacientes con antecedente de farmacodermias requerían mucho menos que el tiempo promedio para desarrollar nuevamente otra farmacodermia, lo cual fue un hallazgo estadísticamente significativo. Llama la atención que la droga identificada como tratamiento en los pacientes estudiados fueron trimetoprim-sulfametoxazole la cual es ampliamente utilizada en los servicios de salud y como práctica de automedicación. Por lo tanto, es importante que el personal de salud tenga conocimiento que este medicamento no es completamente inocuo.

Se recomienda interrogar extensamente al paciente en quien se sospeche un rash medicamentoso, determinar los medicamentos sistémicos que ha utilizado, con énfasis en documentar el uso de trimetoprim sulfa-metoxazole y por cuanto tiempo. Además, es necesario investigar el antecedente de alguna farmacodermia ya que en estos pacientes, el tiempo en que pueden desarrollar una nueva reacción medicamentosa se reduce a menos de una semana. Estos hallazgos demuestran que aún las drogas más inofensivas pueden en un momento dado causar una farmacodermia.

AGRADECIMIENTO.

Agradecemos la colaboración del Dr. Gustavo Lizardo Castro y del Dr. Elmer López Lutz por hacer posible la toma de fotografías de los pacientes estudiados.

BIBLIOGRAFÍA.

1. Demis J. *Clinical Dermatology* revisión. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1998.
2. Arndt K. *Cutaneous medicine and surgery*. Philadelphia, WB Saunders, 1996.
3. Saúl A. *Lecciones de dermatología*. 13 Ed. Méndez editores, 1998.
4. Fitzpatrick T. *Dermatology in general medicine*. New York, McGraw-Hill, 1998.
5. Basfujji-Gann S, Rzancy B, Stern RS et al. Clinical classification of cases of toxic epidermol necrotic, Stevens - Johnson syndromc. and erythema multiforme. *Arch Dermatol*. 1993; 129:92-96.
6. Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K, Drug induced cutaneous reactions: A report from the Boston collaborative surveillance program on 15,438 consecutive inpatients. 1975 to 1982. *JAMA* 1985;256:3358-3363.
7. Karkij W, Soltani K. Fixed drug eruptions. *Arch Dermatol*. 1994;120:520-524.
8. Morrison WL, et al. In vitro assay for phototoxic chemical. *J Invest Dermatol*. 1982; 78:460.
9. Bianchine JR, Macaracg PUJ Jr, Lasagna L. et al. Drugs as etiologic factors in the Stevens-Johnson syndrome. *Am Med J*. 1988;44:390-405.
10. Strom BL, Carson JL, Halpern AL et al. a population based study of Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dermatol*. 1991; 127:821-838.
11. Shcopf E, Stubmer A, Rzany B, et al. Toxic epidermal necrosis and Steven-Johnson syndrome. *Arch Dermatol*. 1991;127:839-842.
12. Avakian R, Flowers FP, Araujo OE, Ramso Cano FA. Toxic epidermal necrosis: A review. 1991; 25:69-79.