

Farmacodermias: un estudio prospectivo

Cutaneous adverse drug reactions: a prospective study

Carolina Tassier,¹ Martín Anodal,² María Emilia Villani,³ Graciela Sánchez⁴ y Gladys Merola⁵

RESUMEN

Antecedentes: Las farmacodermias o reacciones cutáneas por drogas (RCD) representan la forma más frecuente de reacciones adversas a medicamentos y se manifiestan con morfología variable.

Objetivos: Estudiar la epidemiología, distintas formas clínicas y drogas involucradas en las farmacodermias, entre los pacientes que concurren a consultorios externos de Dermatología y evaluados en interconsulta en el Hospital de Agudos Dr. Álvarez. Diseño. Estudio prospectivo, descriptivo y observacional.

Materiales y métodos: Se incluyeron pacientes con sospecha clínica de farmacodermia, evaluados según los criterios de imputabilidad y registrados en una historia clínica diseñada específicamente para este estudio.

Resultados: En el período enero 2011-junio 2013 se evaluaron 77 pacientes con sospecha clínica de farmacodermia. Se seleccionaron 65 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión. La incidencia calculada fue de 6.1/1000. 32 (49.2%) del sexo femenino y 33 (50.8%) del sexo masculino. El rango de edad de presentación fue de 6 a 79 años, con una media de 45.03 años. El 83.1% (n=54) de los pacientes fue evaluado en la consulta ambulatoria. En 25 casos (38.5) se obtuvo el antecedente de polimedición. La forma clínica más frecuente fue el exantema maculopapular (n=21; 32.30%), seguido por la erupción fija por drogas (12.30%), ambas formas predominaron en forma significativa con respecto a las demás. El cuadro fue grave en 9 pacientes (13.9%), 4 DRESS, 3 PEGA y 2 eritrodermias. Las drogas más frecuentemente implicadas fueron los antibióticos (32.30%) y los AINES (18.46%). El patrón histológico más frecuentemente hallado fue el liquenoide (44.26%). La evolución fue favorable en todos los pacientes, sin observar mortalidad en los casos analizados.

Conclusiones: Este trabajo determina la incidencia, formas clínicas, así como los fármacos involucrados en las reacciones adversas cutáneas a fármacos en la población asistida por el Servicio de Dermatología del Hospital Dr. T. Álvarez. Se observó una incidencia de 6.1/1000. La edad media de presentación fue de 45.03 años sin hallar diferencia significativa en la distribución por sexo. La forma clínica de presentación más frecuente fue el exantema maculopapular seguido por la erupción fija por drogas. Se detectaron 9 casos de reacciones severas. Los antibióticos y los AINES fueron las principales drogas involucradas. Los primeros principalmente vinculados con exantemas y formas severas, mientras que los segundos con la erupción fija por drogas. El patrón histopatológico liquenoide predominó en las biopsias realizadas. La mayoría de las variables analizadas coinciden con series de casos de gran número de pacientes descriptos en la literatura. (*Dermatol Argent.* 2014; 20 (3): 176-187).

Palabras clave:

reacción adversa cutánea, exantema, antibióticos, AINES.

ABSTRACT

Background: Cutaneous adverse drug reactions represent the most frequent adverse drug reactions and manifest with variable morphology.

Objectives: To study the epidemiology, clinical patterns of drug reactions and different drugs involved, among patients attending outpatient dermatology department and hospitalized patients at Hospital T. Álvarez.

Design: Prospective, descriptive and observational study.

Materials and Methods: We included patients with clinical suspicion of cutaneous adverse drug reaction, evaluated according to the criteria of accountability and registered with a medical history designed specifically for this study.

Results: In the period January 2011-June 2013 we evaluated 77 patients with clinical suspicion of cutaneous adverse drug reaction. We selected 65 patients who met the inclusion criteria. The calculated incidence was 6.1/1000. 32 (49.2%) were women and 33 (50.8%) men. The age range was 6-79 years. Mean age at presentation was 45.03 years. The 83.1% (n=54) of the patients were evaluated in the outpatient clinic. In 25 cases there was a history of multiple drug intake. The most frequent clinical presentation was morbilliform eruption (n=21; 32.3%). The second most frequent clinical form was fixed drug eruption (12.30%). The eruption was severe in 9 patients (13.9%), 4 DRESS, 3 PEGA and 2 erythroderma. Drugs most frequently involved were antibiotics (32.3%) and analgesics (18.46%). The more frequent histological pattern was liquenoid (44.26%). Evolution was favorable in all patients with no mortality observed in the cases analyzed.

Conclusions: This study evaluated incidence, clinical forms and drugs involved in cutaneous adverse drug reactions in the population evaluated by the Department of Dermatology at Hospital Dr. T. Álvarez. The incidence was 6.1/1000. The mean age at presentation was 45.03 years and there was not significant difference in gender distribution. The most frequent clinical forms were morbilliform eruption and fixed drug eruption. The eruption was severe in 9 patients. Antibiotics and NSAIDs were the drugs most frequently involved. Antibiotics mainly associated with rashes and severe forms, while NSAIDs with fixed drug eruption. The lichenoid pattern was the most frequent of histopathological patterns. Most of the variables analyzed were similar to case series with large number of patients reported in the literature. (*Dermatol Argent.* 2014; 20 (3): 176-187).

Keywords:

cutaneous adverse drug reaction, exanthema, antibiotics, NSAIDs.

Fecha de recepción: 24/04/2014 | **Fecha de aprobación:** 26/05/2014

¹ Jefa de residentes de Dermatología

² Médico dermatólogo

³ Médica de planta del Servicio de Dermatología

⁴ Médica dermatopatóloga

⁵ Jefa de División. Hospital General de Agudos Dr. Teodoro Álvarez. División Dermatología

Introducción

Las reacciones adversas son eventos no deseados e involuntarios que ocurren con dosis habituales del fármaco utilizadas para prevención, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica.^{1,2}

Se considera una reacción adversa cutánea causada por una droga a cualquier efecto no deseado en la estructura de la piel, anexos o mucosas, e incluye todos los eventos adversos independientemente del mecanismo o la vía de administración del fármaco.^{3,4}

Dado que la piel es el blanco más frecuente de las reacciones medicamentosas, es necesario que el personal de salud, y especialmente los médicos dermatólogos, conozcan las formas clínicas con las que se presentan, así como los fármacos más frecuentemente involucrados, su incidencia y prevalencia en la población general.⁵

La fisiopatogenia de las reacciones adversas a drogas es compleja. Se clasifican en dos grupos: tipo A y tipo B. Las primeras se consideran predecibles, dosis dependiente y explicables por la acción farmacológica de la droga, mientras que las segundas son impredecibles, menos frecuentes y dosis independiente. Estas últimas, a su vez, pueden ser reacciones idiosincráticas (debidas a alguna predisposición individual) o reacciones de hipersensibilidad.^{2,6}

Las farmacodermias pertenecen a las reacciones de tipo B. Se mencionan diversos factores de riesgo para padecerlas, tales como sexo femenino, edad avanzada, polimedicación, infección por VIH y factores genéticos de predisposición, entre otros.^{7,8}

Se caracterizan por poseer diversas formas clínicas. Pueden observarse desde erupciones autolimitadas a cuadros de necrosis extensa de la piel con riesgo de muerte; sin embargo, la incidencia de formas severas es baja.⁹ Los exantemas morbiliformes y la erupción fija por drogas se mencionan como las formas más frecuentes.⁷

Los objetivos de este trabajo son:

- 1) Estudiar la epidemiología de las reacciones cutáneas por drogas.
- 2) Conocer la frecuencia de las distintas formas clínicas.
- 3) Determinar cuáles fueron las drogas más frecuentemente involucradas y si se vincularon con alguna forma clínica en particular.
- 4) Determinar la frecuencia de formas graves.
- 5) Establecer qué patrón histopatológico predominó en la población estudiada.

Materiales y métodos

Diseño

Se realizó un estudio prospectivo y observacional en el que se seleccionaron pacientes con sospecha clínica de farmacodermia que acudieron a consultorios externos del Servicio de Dermatología o fueron evaluados en interconsulta en distintos servicios de internación (Clínica Médica, Cirugía General y Tocoginecología).

La evaluación se realizó utilizando un cuestionario validado que permite clasificar la reacción como certera, probable, posible, improbable o inclasificable¹⁰ (tabla 1).

En aquellos pacientes que cumplían criterios se completó una historia clínica detallada especialmente formulada, se solicitó laboratorio y biopsia para estudio histopatológico en la mayoría de ellos (anexo 1).

Se realizó iconografía de las lesiones y se citó a control a aquellos pacientes que no requirieron internación.

Se tomó como período de estudio el intervalo comprendido entre enero de 2011 y junio de 2013.

Criterios de inclusión

- 1- Pacientes ambulatorios o internados con sospecha clínica de farmacodermia que cumplan los criterios de imputabilidad, clasificando la reacción como certera, probable o posible.
- 2- Pacientes que presenten estudio histopatológico compatible con farmacodermia.
- 3- En todos los casos se solicitó autorización al paciente para la participación en este estudio mediante la firma de consentimiento informado. En el caso de pacientes menores de edad, éste fue firmado por un adulto responsable.

Criterios de exclusión

- 1- Pacientes cuyo estudio histopatológico arrojó otro diagnóstico distinto.
- 2- Pacientes en los que los criterios de imputabilidad informan la causalidad como improbable o no clasificable.
- 3- Historias clínicas que no tuvieran completos los requisitos mínimos a evaluar en el estudio.

Los resultados fueron volcados en una base de datos (tipo Excel) y luego analizados empleando un microprocesador Intel Core Duo E8200 2.66 Ghz y el paquete estadístico SYSTAT 12.0 (SYSTAT software 2007).

Se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, proce-

FICHA DE REGISTRO DE PACIENTES CON FARMACODERMIAS			
1. DATOS FILIATORIOS		AMBULATORIO	INTERNADO
Nombre y apellido.....			
DNI.....		Tel.....	
2. RESUMEN DE HISTORIA CLÍNICA			
ANTECEDENTES.....			
.....			
.....			
LESIONES CLÍNICAS y LOCALIZACIÓN AL MOMENTO DEL EXAMEN			
1. Exantema maculopapular.....			
2. Erupción liquenoide.....			
3. Urticaria.....			
4. Vesicoampollas.....			
5. Seudolinfoma.....			
6. Eritema fijo.....			
7. Genitales.....			
8. Pustulosis.....			
9. DRESS / ERITRODERMIA / SSJ.....			
10. Reacción fototóxica u 11. Reacción fotoalérgica.			
3. FÁRMACOS INVOLUCRADOS			
FÁRMACO	FECHA DE INICIO	CAMBIO DE MARCA O DOSIS	REEXPOSICIÓN
4. FÁRMACO/S SOSPECHADO/S			
5. INFORME HISTOPATOLÓGICO			
.....			
.....			
.....			
6. TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN			
.....			
.....			
.....			

TABLA 1. CRITERIOS DE IMPUTABILIDAD

Término de causalidad	Definición
CERTERA	<ul style="list-style-type: none"> • Evento o anomalía de laboratorio relacionado temporalmente con ingesta de la droga • No puede ser explicado por patología u otras drogas • Respuesta a la suspensión del fármaco • Reexposición satisfactoria si fuera necesaria
PROBABLE	<ul style="list-style-type: none"> • Evento o anomalía de laboratorio con relación temporal razonable con ingesta • Poca probabilidad que sea atribuido a patología u otras drogas • Respuesta razonable a la suspensión del fármaco • No requiere reexposición
POSIBLE	<ul style="list-style-type: none"> • Evento o anomalía de laboratorio con relación temporal razonable con ingesta • Puede también ser explicado por patologías u otras drogas • Información sobre suspensión del fármaco es escasa o poco clara
IMPROBABLE	<ul style="list-style-type: none"> • Evento o anomalía de laboratorio en relación con la ingesta del fármaco que la vuelve improbable (pero no imposible) • Patologías u otras drogas pueden explicar la reacción
NO CLASIFICABLE	<ul style="list-style-type: none"> • La información es insuficiente o contradictoria para evaluar la reacción

Modificado de WHO-UMC. The UPPSALA monitoring centre.

dencia del paciente, antecedentes personales, uso de medicación crónica (mayor a 3 meses de consumo), manifestaciones clínicas, porcentaje de afectación corporal, criterios de severidad, tiempo de evolución de la reacción, posibles fármacos involucrados, patrón histopatológico, tratamiento establecido y respuesta al mismo.

Se determinaron las estadísticas descriptivas adecuadas para cada variable según su escala de medición y distribución.

Se estimaron porcentajes e intervalos de confianza del 95%. El nivel de significación establecido fue igual a 0,05.

Resultados

Durante el período de estudio comprendido entre enero de 2011 y junio de 2013 se seleccionaron 77 pacientes con sospecha clínica de farmacodermia entre un total de 35.157 consultas registradas en el Servicio de Dermatología.

12 pacientes fueron excluidos. En tres casos la probabilidad del diagnóstico fue baja y en los 9 restantes los hallazgos del estudio histopatológico fueron compatibles con otra patología.

De este modo, 65 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión fueron incorporados al análisis.

La incidencia calculada fue del 0,61% (6,1 por 1.000).

Del total de la población, 32 (49,2%, IC 95%: 36,7-61,8%) eran mujeres y 33 hombres (50,8%, IC 95%: 38,2-63,3%).

El test binomial para proporciones arrojó un valor de $p=0,8974$, lo cual indica que no hubo predominio de alguno de los sexos.

El promedio de edades según sexo tampoco difirió en forma estadísticamente significativa entre varones y mujeres ($p=0,596$).

El rango de edad de presentación fue de 6 a 79 años. La media calculada fue de 45,03 y la mediana de 48.

La mayor parte de los pacientes ($n=24$, 36,92%) pertenecía al grupo etario de 20-39 años.

En cuanto a la procedencia de los pacientes, 54 (83,1%) acudieron a la consulta ambulatoria, mientras que 11 (16,9%) fueron evaluados en interconsulta mientras cursaban internación en servicios de Clínica Médica, Cirugía o Tocoginecología.

Aquellos pacientes con diagnóstico de alguna farmacoder-



FOTO 1. Exantema maculopapular.

mia considerada de gravedad en la consulta ambulatoria (n=6) fueron internados en Clínica Médica y seguidos posteriormente por nuestro Servicio.

El 38,5% de los casos (n=25, IC 95%: 26,9-51,4) consumía numerosos fármacos indicados por prescripción médica, considerándose polimedicados (consumo de más de tres fármacos por un período de tiempo mínimo de 3 meses). Los restantes negaron utilizar drogas en forma habitual.

Respecto de la forma clínica, la más frecuente fue el exantema maculopapular (n=21, 32,30%; IC 95%: 16,57-49,46), seguido por la erupción fija por drogas (n=8, 12,30%; IC 95%: 3,11-26,83). Ambas formas predominaron en forma significativa respecto de las demás ($\chi^2=30,07$; $p=0,006$) (fotos 1 y 2).

Se destaca en tercer lugar el síndrome DRESS (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), con 4 pacientes afectados, así como 4 casos de reacciones liquenoides y otros 4 con lesiones pustulosas, de los cuales 3 cumplían criterios de PEGA (n=4, 6,15%; IC 95%: 0,49-18,55) (fotos 3 y 4).

Los pacientes que se presentaron con vesicoampollas (n=3, 4,61%; IC 95%: 0,13-16,26) no correspondían a eritema polimorfo o enfermedades ampollares autoinmu-



FOTO 2. Erupción fija por drogas.

nes por drogas. Se observaron dos casos de urticaria y otros dos con eritrodermia (n=2, 3,07%; IC 95%: 0,0-13,81). Un paciente se presentó con la forma clínica deseudolinfoma (n=1, 1,5%; IC 95%: 0,0-11,14).

En último lugar se incluyen las misceláneas, con escasos casos de cada forma, pero representando un total de 16 pacientes: placas eritematoescamosas, lesiones papulocostrosas símil prurigo, tipo pseudoangiomatosis eruptiva, queratosis pilar, máculas hipocrómicas y vasculitis (tabla 2).

La mayoría de los pacientes presentó el 31-90% de superficie corporal afectada (45/65, 69,23%); 7 pacientes (10,76%) tuvieron compromiso entre el 0-10% y otros 7

TABLA 2. FORMAS CLÍNICAS

FORMA CLÍNICA	NÚMERO DE PACIENTES	PORCENTAJE
Exantema maculopapular	21	32,3%
Erupción fija	8	12,3%
Liquenoide	4	6,15%
Pustulosis	4	6,15%
DRESS	4	6,15%
Vesicoampollar	3	4,61%
Urticaria	2	3,07%
Eritrodermia	2	3,07%
Seudolinfoma	1	1,53%
Otros	16	24,6%
Total	65	100%



FOTO 3. Síndrome DRESS.



FOTO 4. PEGA.

más el 90%. En último lugar, en 6 casos (9,23%) se afectó el 11-30% del tegumento.

El tipo de localización hallada se clasificó según si fuera generalizada o localizada.

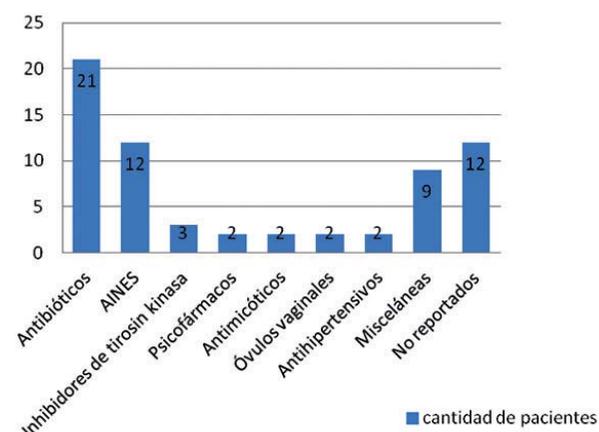
La modalidad más frecuente fue la generalizada (n=28, 43,1%; IC 95%: 27,26-58,60), seguida por la combinación de localizaciones.

El cuadro fue grave en 9/65 pacientes (13,9%, IC 95%: 8,1-26,9), teniendo en cuenta los criterios de severidad de la OMS,¹¹ 4 de ellos con diagnóstico de DRESS, 3 vinculables con pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA) y 2 con diagnóstico de eritrodermia. Dos pacientes con síndrome DRESS y uno con PEGA fueron evaluados en interconsulta, mientras que el resto acudió a consultorios externos de Dermatología. Según estos resultados se espera que al menos el 8,5% de los casos tenga carácter de gravedad clínica.

Las drogas más frecuentemente implicadas fueron los antibióticos en primer lugar (n=21, 39,62%), antiinflamatorios no esteroideos (AINES) en segundo lugar (n=12, 22,64%), inhibidores de la tirosin kinasa (n=3, 5,66%), psicofármacos, antimicóticos, óvulos vaginales y antihipertensivos en dos reacciones cada uno (n=2, 3,77%). El último grupo incluye diversas drogas que produjeron lesiones cutáneas en pacientes aislados (n=1,1,89%).

No se identificaron los fármacos responsables en 12 casos (18,5%; IC 95%: 10,3-30,4) (gráfico 1).

GRÁFICO 1. FÁRMACOS INVOLUCRADOS



El 36,92% de las farmacodermias fue causada por antibióticos y el 22,64% por AINES.

El grupo misceláneas incluye: hierro, suplementos vitamínicos, terapia HAART, antifúngicos, jarabes, insulina, tamsulosina y anticonceptivos. No se identificaron fármacos responsables en 12 casos.

Entre los antibióticos, la amoxicilina se halla involucrada en la mayor parte de los casos (n=6, 11,32% del total), correspondiendo al 28,57% del subgrupo. En segunda instancia, los fármacos cefalexina y cotrimoxazol (TMS) fueron responsables en 3 casos cada uno (el 5,66% del total y el 14,28% del grupo). Imipenem y clindamicina en dos pacientes cada uno (el 3,77% del total y el 9,52% del grupo). Cefalotina, cefadroxilo, cefepime, ampicilina y amoxicilina-clavulánico fueron reportados en un caso cada uno (el 1,89% del total y el 4,76% del grupo).

Teniendo en cuenta a los AINES, el ibuprofeno fue implicado en 8 reacciones, representando un porcentaje del 15,09% del total de fármacos y el 66,67% de todos los antiinflamatorios. Destacamos que este fármaco es el que más reacciones produjo sin tener en cuenta a qué categoría pertenece. En segundo lugar se ubican el ácido acetil salicílico (AAS) y el diclofenac, responsables de dos casos cada uno (n=2, el 3,77% del total y el 16,66% del grupo).

Los inhibidores de la tirosin kinasa, imatinib, nilotinib y sorafenib fueron responsables de un caso cada uno, representando un porcentaje del 1,89% del total de drogas. El resto de los fármacos se vio involucrado en reacciones individuales (n=1, 1,89%) (tabla 3).

Otra variable analizada fue la relación entre determinado patrón clínico y cierta droga en particular.

El exantema maculopapular (n=21) fue causado por antibióticos en 9 pacientes (42,9%), por analgésicos en 2 y los 10 casos restantes estuvieron vinculados con drogas diferentes.

La erupción fija por drogas (n=8) se relacionó con AINES en 3 casos (37,5%). Las formas graves (n=9) se vincularon con antibióticos principalmente (n=5, 62,5%), distribuyéndose 3 casos para DRESS (TMS, cefalexina, amoxicilina), uno para PEGA (ampicilina) y uno para eritrodermia (TMS). En los restantes se involucraron fármacos antituberculosos, litio y tramadol (gráfico 2).

Se realizaron 61/65 biopsias para estudios histopatológicos. El patrón histológico más frecuente fue el liquenoide (n=19, 31,10%; IC 95%: 15,39-48,64), en segundo lugar se ubicó el patrón perivascular superficial (n=14, 23%; IC 95%: 9,45-39,81) y a continuación la toxidermia melánica (n=10, 16,4%; IC 95%: 5,25-32,25).

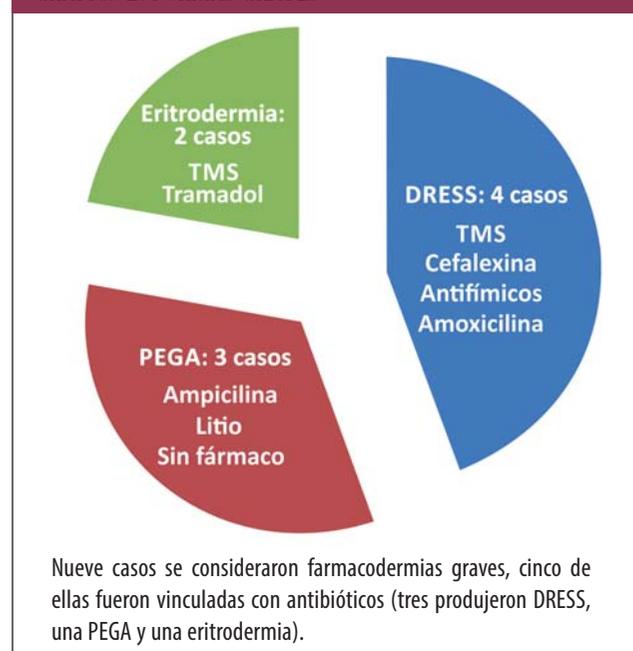
Patrones menos frecuentes hallados fueron la forma esponjiforme (5/61, 8,20%), pustulosa (4/61, 6,60%), eccematoide (3/61, 4,90%) y en último lugar, urticaria, vasculitis y patrón inespecífico en dos biopsias cada uno (2/61, 3,30%) (fotos 5 y 6). Las formas liquenoide, perivascular superficial y toxidermia melánica fueron signifi-

TABLA 3. FÁRMACOS IMPLICADOS

FÁRMACO	CANTIDAD DE PACIENTES	PORCENTAJE
Ibuprofeno	8	15,09%
Amoxicilina	6	11,32%
Cotrimoxazol (TMS)	3	5,66%
Cefalexina	3	5,66%
Terbinafina	2	3,77%
Óvulos vaginales	2	3,77%
Imipenem	2	3,77%
Diclofenac	2	3,77%
Clindamicina	2	3,77%
AAS	2	3,77%
Tramadol	1	1,89%
Tamsulosina	1	1,89%
Suplemento vitamínico	1	1,89%
Sorafenib	1	1,89%
Nilotinib	1	1,89%
Cefalotina	1	1,89%
Litio	1	1,89%
Jarabe	1	1,89%
Insulina	1	1,89%
Imatinib	1	1,89%

cativamente más frecuentes que el resto (chi2=6,78; p=0,009). Con una confianza del 95% se espera que al menos el 15,3% de los pacientes presente una forma liquenoide y el 9,5% una forma perivascular superficial.

GRÁFICO 2. FORMAS GRAVES



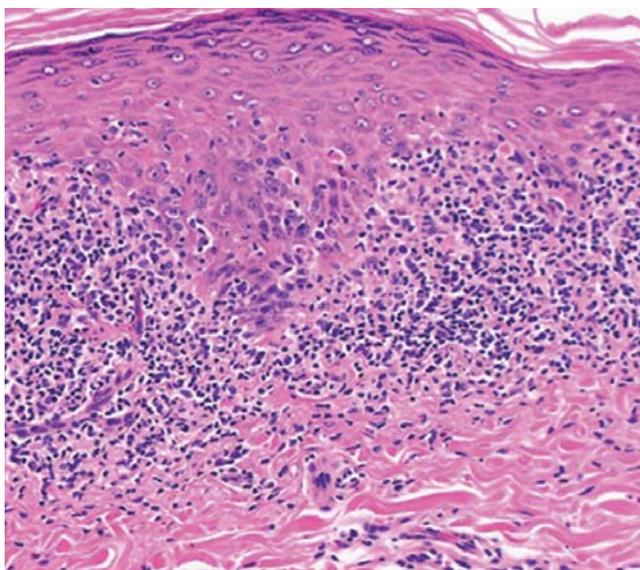


FOTO 5. Histopatología (técnica HyE). Patrón liquenoide 100x.

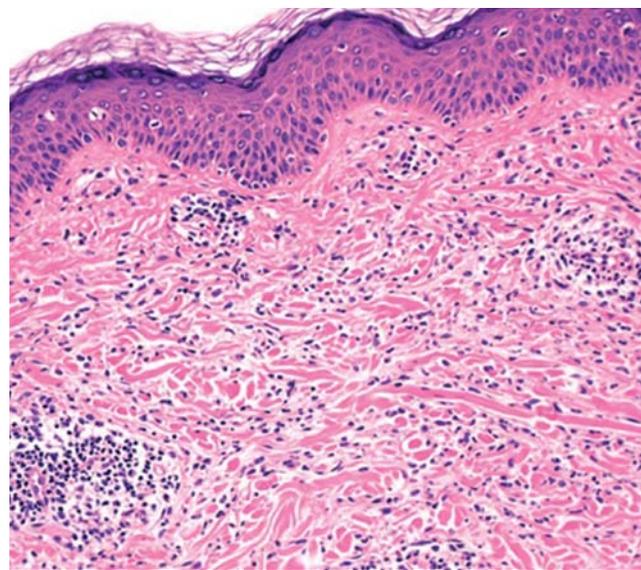


FOTO 6. Histopatología (técnica HyE). Patrón perivascular 100x

En cuanto al tratamiento y evolución, sólo se pudo realizar seguimiento en 41 pacientes (63,1%).

En todos los casos la primera intervención terapéutica fue la suspensión de la droga sospechosa. Se indicó tratamiento sintomático (antihistamínicos y emolientes) en 52 pacientes (80%, IC 95%: 64,68-89,91), combinación fija de glucocorticoides y antihistamínicos en 7 pacientes (10,8%, IC 95%: 3,2-22,9) y glucocorticoides en dosis de 0,5 a 1 mg/kg en los 6 pacientes restantes (9,23%), de los cuales uno requirió además pulsos de metilprednisolona.

Con una confianza del 95% y según estos resultados se espera que al menos el 64,7% de los pacientes responda al tratamiento sintomático y que como máximo el resto, o sea el 35,3%, requiera tratamiento con glucocorticoides ya fuera solos o combinados.

Comentarios

Las reacciones cutáneas a drogas (farmacodermias) constituyen la forma de presentación más frecuente entre las reacciones adversas a fármacos.^{5,12-14}

Se pueden observar erupciones en el 0,1 al 1% de los pacientes que reciben medicamentos en estudios previos a la exposición masiva mediante la comercialización. Este porcentaje es más alto en el caso de que los fármacos implicados sean antibióticos y AINES.⁷

En pacientes internados se comunicó una incidencia del 2 al 3% de reacciones cutáneas a drogas.¹⁵ Los datos sobre la

frecuencia en pacientes ambulatorios son escasos, desconociéndose con exactitud la prevalencia e incidencia en la población general.¹⁶⁻¹⁸

En la práctica cotidiana el diagnóstico del paciente con farmacodermia se basa en gran parte en la evaluación clínica; se debe jerarquizar el examen físico, los antecedentes personales y familiares del paciente, la historia de consumo de fármacos o el inicio de alguno recientemente, el tiempo transcurrido entre la introducción de este último y la aparición de los síntomas. Se debe interrogar sobre medicación de uso tradicional, natural, homeopática, drogas de abuso, sin importar la vía de administración, enfocando especialmente en los nuevos fármacos consumidos (8 semanas previas a la dermatosis). También es importante registrar si hubo un cambio de marca comercial.^{3,8,9} Resulta de suma importancia mantener elevado el índice de sospecha de esta patología.^{3,16,20,21}

Existen cuestionarios validados que pueden ser de utilidad.^{22,23}

Teniendo en cuenta la diversidad clínica, son múltiples los patrones histológicos que pueden hallarse al realizar una toma biopsia. El estudio histopatológico es de utilidad para clasificar el tipo de reacción y realizar el diagnóstico diferencial con otras entidades.^{16,24-26}

Presentamos nuestra casuística en farmacodermias y analizamos las coincidencias y diferencias respecto de la literatura.

La incidencia calculada en nuestro grupo de estudio fue del 0,61% (6,1 por 1.000 pacientes), similar a los valores hallados en la literatura nacional donde Salduna *et ál.*¹⁶ informaron una incidencia del 0,5% en la consulta ambulatoria.

En las publicaciones internacionales se observa mayor variabilidad. Saha *et ál.*⁵ comunicaron valores del 0,21% en un trabajo realizado en el este de India, y Choon¹⁷ informó una incidencia del 0,86% en Malasia. Ambos proponen que al tratarse de centros de referencia la cantidad de casos es menor y las farmacodermias leves son evaluadas en instituciones de menor complejidad.

Por el contrario, tanto Chatterjee *et ál.*¹⁸ como Ghosh²⁷ estimaron una incidencia más elevada, del 2,6% y del 28,5%, respectivamente.

No encontramos diferencia significativa en la distribución por sexo (32 mujeres y 33 hombres), y tampoco el promedio de edades según sexo tuvo variaciones representativas. Gran parte de las series de casos revisadas presenta datos similares.^{5,17} Sin embargo, Salduna¹⁶ en nuestro país, Pudukadan²⁸ y Bigby¹⁵ entre otros,^{4,20} demostraron predominio en el sexo femenino; mientras que Sharma,²⁹ Sehgal³⁰ y Hua Zhong¹⁴ en el sexo masculino.

La edad promedio de presentación fue de 45 años y el mayor porcentaje de pacientes se encontró en la franja de los 20-39 años, datos que se asemejan a lo descrito por otros autores.^{5,16,17,28-30}

El amplio rango de edad (6-79 años) demuestra que las farmacodermias deben ser consideradas en cualquier grupo etario.⁵ A pesar de ello, los casos en la edad pediátrica fueron escasos (3 pacientes) si se toma en cuenta la frecuencia comunicada en otras series de casos.^{13,31} Esto podría deberse a la presencia en la ciudad de Buenos Aires de hospitales de referencia en pediatría que concentran gran parte de las patologías de mayor complejidad.

El 38,5% de los pacientes refirió consumir más de un fármaco, indicado por prescripción médica. El hecho de encontrar numerosas drogas potencialmente responsables de la reacción adversa dificulta la evaluación.¹⁶

En 8 pacientes por el interrogatorio no se pudo identificar definitivamente el fármaco responsable.

Respecto de la forma clínica, el exantema maculopapular y la erupción fija por drogas predominaron en forma significativa ($p=0,006$).

El rash maculopapular se considera la forma clínica más frecuente entre las reacciones cutáneas por drogas, y eventualmente cualquier fármaco puede ocasionarlo.^{3,4,7,8,20}

Los distintos trabajos revisados informan en primer lugar de frecuencia las reacciones exantemáticas, con proporciones variables; Salduna *et ál.*¹⁶ el 19%, Sharma²⁹ el 34,6%, Saha⁵ el 30,18%, Choon¹⁷ el 42,3%, Fiszenzon³² el 57%. En nuestra casuística el porcentaje hallado fue del 32,3%.

En segundo lugar observamos con mayor frecuencia la erupción fija por drogas; cabe destacar que en la mitad de los casos las lesiones fueron localizadas, afectando la cara (localización clásica), empero en el resto la distribución fue más extendida.

Sharma,²⁹ Saha,⁵ Hua Zhong¹⁴ y Sachin Hiware³³ comunicaron hallazgos similares. No obstante, otros autores informaron predominio de la erupción fija respecto de los exantemas.^{21,28}

La urticaria por fármacos se menciona en distintos trabajos como la forma clínica predominante¹⁸ o en segundo lugar después de los exantemas.^{31,32,34} No fue así en nuestra casuística.

El 86,1% presentó formas leves, es decir que no cumplen criterios de severidad de la OMS, que define como graves aquellas reacciones cutáneas inducidas por drogas que requieren hospitalización o la prolongan, si ponen en peligro la vida, si provocan la muerte o si generan una discapacidad importante o persistente.⁷ Esto coincide con lo descrito por Roujeau *et ál.*,⁹ quien afirma que las reacciones adversas cutáneas no son en su mayor parte severas y muy pocas fatales. Este autor comunica un porcentaje del 2% en las reacciones potencialmente severas.^{9,35} En nuestra casuística el porcentaje fue sin embargo mayor (13,9%): se pudo estimar una probabilidad del 8,5%, cifra que es posible comparar con la serie de Salduna *et ál.*¹⁶ (53 casos, el 9% de formas severas).

Entre los pacientes internados (11/65) evaluados en interconsulta, 3 (27,8%) presentaron formas de gravedad (DRESS y PEGA), valor superior al estimado por Roujeau, quien estima que uno de cada 1.000 pacientes hospitalizados presentará una forma severa.⁹ Atribuimos esta diferencia a la falta de interconsulta en las formas leves, en ocasiones autorresolutivas, que son manejadas por el médico a cargo.

Si bien cualquier fármaco es capaz de inducir farmacodermias, los que las producen con mayor frecuencia son los analgésicos y los antibióticos.^{4,15,35}

Las principales drogas involucradas en nuestro estudio fueron los antibióticos y los antiinflamatorios (el 39,62% y el 22,64%, respectivamente), por lo que podemos afirmar que nuestros hallazgos coinciden con lo descrito en la literatura.^{5,14,18,29,33,35}

Los anticonvulsivantes ocupan el segundo lugar en frecuencia en numerosas publicaciones.^{18,29,34} Sólo observamos dos reacciones por este tipo de drogas y llamativamente ningún síndrome DRESS fue vinculado con ellas.

El ibuprofeno fue la droga que más reacciones provocó (n=8,15,09%). En este aspecto no encontramos similitudes. Pudukadan, Sachin Hiware, Saha y Sharma^{5,28,29,33} informan predominio de las sulfonamidas y lo explican por el tipo de patología prevalente en sus respectivos centros (lepra, enfermedades tropicales, malaria, etc.). Choon¹⁷ implica al allopurinol y Salduna¹⁶ muestra que los inmunosupresores fueron las más frecuentes.

En concordancia con el carácter leve de la mayor parte de las reacciones, la respuesta al tratamiento sintomático fue favorable. Ninguno de los casos tuvo evolución fatal en nuestra serie.

En la literatura la mortalidad se vincula principalmente con reacciones del espectro del síndrome de Stevens Johnson-NET, las cuales no observamos en este período de estudio.

Este trabajo determina la incidencia, formas clínicas, así como los fármacos involucrados en las reacciones adversas cutáneas a fármacos en la población asistida por el Servicio de Dermatología del Hospital Dr. T. Álvarez. Si bien constituye una pequeña muestra, la mayoría de las variables analizadas coincide con series de casos de gran número de pacientes descritos en la literatura.

Nos parece importante destacar que es necesario realizar estudios de mayor impacto en nuestro país, con muestras de mayor heterogeneidad, para determinar de este modo la epidemiología nacional.

Insistimos en pensar en farmacodermias como diagnóstico ante una amplia gama de dermatosis, considerándola otra “gran simuladora” en dermatología. Mantener elevado el índice de sospecha nos permitirá realizar la rápida suspensión del fármaco implicado, detectar precozmente formas potencialmente severas e instaurar el tratamiento adecuado para mejorar de esta forma el pronóstico de los pacientes afectados.

Por último, destacamos que notificar las reacciones adversas cutáneas encontradas en la práctica diaria contribuye de manera invalorable con la farmacovigilancia.

Agradecemos al Dr. Vicente Castiglia por su asesoramiento en la valoración estadística de nuestro estudio.

Bibliografía

1. World Health Organization international Drug Monitoring 1972. The role of national centers, *Technical Report Series*, 498, Geneva.
2. Edwards I.R., Aronson J.K. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis and management, *Lancet*, 2000, 356: 1255-1259.
3. Nayak S., Acharjya B. Adverse cutaneous drug reaction, *Indian J. Dermatol.*, 2008, 53: 2-8.
4. Lisi P. Reacciones adversas cutáneas por fármacos en Tratado de Dermatología (Giannetti A., Galimberti R.L, editores), volumen II., Pádova, *Piccin*, 2012, 1009-1037.
5. Saha A., Kanti Das N., Hazra A., Gharami RC. *et ál.* Cutaneous adverse drug reaction profile in a tertiary care out patient setting in Eastern India, *Indian J. Pharmacol.*, 2012, 44: 792-797.
6. Pichler W.J., Adam J., Daubner B. Gentinetta T. *et ál.* Drug Hypersensitivity reactions: Pathomechanism and clinical symptoms, *Med. Clin. N. Am.*, 2010, 645-664.
7. Revuz J., Valeyrie-Allanore L. Reacciones medicamentosas en Dermatología (Bologna J.L., Jorizzo J., Rapini R.P., editores), Madrid, *Elsevier*, España, 2004: 333-353.
8. Sharma V.K., Sethuraman G. Adverse cutaneous reactions to drugs: an overview, *J. Postgrad. Med.*, 1996, 42: 15-22.
9. Roujeau J.C., Stern R.S. Severe adverse cutaneous reactions to drugs, *N. Engl. J. Med.*, 1994, 331: 1272-1285.
10. Uppsala: The Uppsala Monitoring Centre; 2005. The use of the WHO-UMC system for standardized case causality assessment. Available from: <http://www.who-umc.org/graphics/4409.pdf>
11. Lapadula M., Pedrini M.F., Maskin M. Foro de residentes. Farmacodermias severas, *Arch. Argent. Dermatol.*, 2006, 56: 159-163.
12. Papale R.M. Reacciones adversas a drogas. Otros aspectos, *Dermatol. Argent.*, 2010, 16: 72-74.
13. Cervini A.B., Buján M.M., Pierini A.M. Farmacodermias en la infancia, *Dermatol. Argent.*, 2011, 17: 100-109.
14. Zhong H, Zhou Z, Wang H, Niu J *et ál.* Prevalence of cutaneous adverse drug reactions in Southwest China: An 11 year retrospective survey on in patients of a dermatology ward, *Dermatitis*, 2012, 23: 81-85.
15. Bigby M., Jick S., Jick H., Arndt K. Drug induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance program of 15438 consecutive in patients, 1975 to 1982, *JAMA*, 1986, 256: 3358-3363.
16. Salduna M.D., Ruiz Lascano A. Reacciones cutáneas por drogas en la consulta dermatológica, *Dermatol. Argent.*, 2006, 12: 53-60.
17. Choon SE, Lai NM. An epidemiological and clinic analysis of cutaneous adverse drug reactions seen in a tertiary hospital in Johor, Malaysia, *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 2012, 78: 734-739.
18. Chatterjee S., Ghosh A.P., Barbhuiya J., Dey S.K. Adverse cutaneous drug reactions: A one year survey at a dermatology outpatient clinic of a tertiary care hospital, *Indian J. Pharmacol.*, 2006, 38: 429-431.
19. Cotliar J. Approach to the patient with a suspected drug eruption, *Semin. Cutan. Med. Surg.*, 2007, 26: 147-154.
20. Shear N.H., Knowles S.R., Shapiro L. Reacciones cutáneas a los fármacos en *Fitzpatrick Dermatología en Medicina General* (Wolff, Goldsmith, Katz, Gilchrest, Paller, Leffell, editores), 7º edición, Buenos Aires, *Editorial Médica Panamericana*, 2009, 355-361.
21. Rahska M.P., Marfatia Y.S. Clinical study of cutaneous drug eruptions in 200 patients, *Indian J. Dermatol.*, 2008, 74: 74-80.

22. Naranjo C.A., Busto U., Sellers E.M., Sandor P. *et ál.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 1981, 30: 239-245.
23. Pirmohamed M., James S., Meakin S., Green C. *et ál.* Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: Prospective analysis of 18820 patients, *BMJ*, 2004, 329: 15-19.
24. De la Torre C. Claves dermatopatológicas para el diagnóstico de las toxidermias, *Piel*, 2013, 28: 161-167.
25. Crowson A.N., Brown T.J., Magro C.M. Progress in the understanding of the pathology and pathogenesis of cutaneous drug eruptions: implications for the management, *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2003, 4: 407-428.
26. Gerson D., Sriganeshan V., Alexis J.B. Cutaneous drug eruptions: a 5 year experience, *J. Am. Acad. Dermatol.*, 2008, 59: 995-999.
27. Ghosh S., Acharya L.D., Rao P.G. Study and evaluation of various cutaneous adverse drug reaction in Kasturaba Hospital, Manipal, *Indian J. Pharm. Sci.*, 2006, 68: 212-215.
28. Pudukadan D., Thappa D.M. Adverse cutaneous drug reactions: Clinical pattern and causative agents in a tertiary care centre in South India, *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 2004, 70: 20-24.
29. Sharma V.K., Sethuraman G., Kumar B. Cutaneous adverse drug reactions: Clinical pattern and causative agents- a 6 year series from Chandigarh, India, *J. Postgrad. Med.*, 2001, 47: 95-99.
30. Sehgal S., Balachandran C., Shenoi S.D. Clinical study of cutaneous drug reaction in 80 patients, *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 2003, 69: 6-7.
31. Khaled A., Kharfi M., Hamida M.B., El Fekih N. *et ál.* Cutaneous adverse drug reactions in children. A series of 90 cases, *La tunisie Medicale*, 2012, 90: 45-50.
32. Fiszenson-Albala F., Auzevie V., Mahe E., Farinotti R. *et ál.* A 6 month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting, *Br. J. Dermatol.*, 2003, 149: 1018-1022.
33. Hiware S., Shrivastava M., Mishra D., Mukhi J. *et ál.* Evaluation of cutaneous drug reactions in patients visiting out patient departments of Indira Gandhi Government Medical College and Hospital (IGGMC and H), Nagpur, *Indian J. Dermatol.*, 2013, 58: 18-21.
34. Jhaj R., Uppal R., Malhotra S., Bhargava V.K. Cutaneous adverse reactions in inpatients in a tertiary care hospital, *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 1999, 65: 14-17.
35. Alanko K., Stubb S., Kauppinen K. Cutaneous drug reactions: clinical types and causative agents. A five year survey of in patients (1981-1985), *Acta Derm. Venereol.*, 1989, 69: 223-226.



PERLAS DERMATOLÓGICAS

NEUROPATIAS DE PEQUEÑAS FIBRAS Y PIEL

Misery L. *et ál.*; Small-fibre neuropathies and skin: news and perspectives for dermatologists. *Eur J Dermatol.* 2014;24:147-153

Diversos síntomas como prurito, dolor, puntadas, hormigeos, irritación, ardor y otras sensaciones anormales que predominan en manos y pies, son diagnosticados como parestesias psicógenas o idiopáticas. El diagnóstico correcto en muchos casos es neuropatía de pequeñas fibras. Los nervios periféricos se clasifican en fibras grandes, medianas y pequeñas. Éstas pueden ser simpáticas o parasimpáticas, termoreceptoras, nociceptoras o pruriceptoras. Los criterios diagnósticos de las neuropatías de pequeñas fibras son: signos clínicos como pinchazos y pérdida de las sensaciones térmicas y/o alodinia y/o hiperalgesia con distribución de neuropatía periférica, umbral descendido para calor o frío en los pies medidos por pruebas de sensibilidad cuantitativas alteradas, reducción de la densidad de fibras nerviosas intraepidérmicas en extremidades distales (criterios de Devigili). Algunas causa más frecuente de neuropatías de pequeñas fibras es la diabetes, otras son S. de Gougerot-Sjögren, lupus, sarcoidosis, Enf. de Fabry. Se discuten otras patologías cutáneas: eritemalgia, prurigo nodular, eccema numular, síndrome de quemazón en la mucosa bucal que podrían ser consideradas como neuropatías de pequeñas fibras.

Alberto Woscoff

EL ENIGMA DE LA ALERGI A COSMÉTICOS: INFERENCIA DE UNA RESPUESTA INMUNOREGULATORIA A ALERGENOS COSMÉTICOS.

Mc Fadden JP, White IR, Basketter D, Puangpet P, *et ál* The cosmetic allergy conundrum: inference of an immunoregulatory response to cosmetic allergens *Contact Dermatitis.* 2013;69:129-137

La sensibilización a haptenos potentes (por ej., DNCB - dinitroclorobenceno) decrece con la edad pero, paradójicamente, la sensibilización a cosméticos aumenta. Esto no puede explicarse por un incremento de la exposición en los adultos mayores, sino que implicaría una disminución (atribuible a la edad) del brazo tolerogénico, que se desarrolla a la par del sensibilizante y que regula las respuestas en dermatitis alérgica por contacto.

Marta P. La Forgia

LOS ESTADOS MIEMBROS DE LA UNIÓN EUROPEA REGULAN AHORA EL CROMO HEXAVALENTE EN EL CUERO PARA LIMITAR LA ALERGI A Y DERMATITIS RELACIONADA CON EL CROMO.

Hexavalent chromium in leather is now regulated in European Union member states to limit chromium allergy and dermatitis. Thysen J.P, Menné T, et Johansen JD. *Contact Dermatitis.* 2014; 1: 1- 2

El cromo trivalente utilizado en el teñido del cuero aporta suavidad, flexibilidad y durabilidad, mientras que el cromo hexavalente se encuentra principalmente como impureza debido a la oxidación del cromo trivalente.

En 2012 el Comité de Evaluación de Riesgo de la Unión Europea propone que los artículos de cuero y los que contengan partes de cuero no deben liberar más de 3 ppm de cromo hexavalente. Se espera que esta medida sea 80% efectiva para poder reducir la ocurrencia de nuevos casos de dermatitis alérgica relacionado con las sales de cromo hexavalente.

Alicia Cannavó

