



## **Detección de reacciones adversas dermatológicas a medicamentos**

**María Susana Hernández Caffot.**

Tesis-Doctor en Medicina y Cirugía-Universidad Nacional de Córdoba. Facultad de Ciencias Médicas

Aprobada: 2019

---

Este documento está disponible para su consulta y descarga en RDU (Repositorio Digital de la Universidad Nacional de Córdoba). El mismo almacena, organiza, preserva, provee acceso libre y da visibilidad a nivel nacional e internacional a la producción científica, académica y cultural en formato digital, generada por los miembros de la Universidad Nacional de Córdoba. Para más información, visite el sitio <https://rdu.unc.edu.ar/>

Esta iniciativa está a cargo de la OCA (Oficina de Conocimiento Abierto), conjuntamente con la colaboración de la Prosecretaría de Informática de la Universidad Nacional de Córdoba y los Nodos OCA. Para más información, visite el sitio <http://oca.unc.edu.ar/>

---

Esta obra se encuentra protegida por una Licencia Creative Commons 4.0 Internacional



Detección de reacciones adversas dermatológicas a medicamentos por María Susana Hernández Caffot se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**



**TESIS DE DOCTORADO EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

**Detección de reacciones adversas  
dermatológicas a medicamentos**

**Méd. María Susana Hernández Caffot**

**Córdoba, Argentina**

**2019**



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**



**TESIS DE DOCTORADO EN MEDICINA Y CIRUGÍA**

**Detección de reacciones adversas  
dermatológicas a medicamentos**

**Méd. María Susana Hernández Caffot**

**Córdoba, Argentina**

**2019**



## **AGRADECIMIENTOS**

En primer lugar, agradezco a mi familia, a mis padres, los Dres. Myrian Susana Caffot y Daniel Hernández por su incondicional apoyo durante el transcurso de mi carrera de Médica Cirujana y durante el desarrollo de esta tesis doctoral. A mi esposo Guillermo Chessel por todo su amor, apoyo y colaboración, a mis hijos Camila y Guillermo, porque sus sonrisas, cariño y alegría que me alientan a avanzar y mejorar día a día. A mis hermanos Luciana y Daniel, por su apoyo y cariño.

En segundo lugar, agradezco a mi director de tesis Prof. Dr. Felipe Martínez por guiarme en las diferentes instancias de esta tesis y a mi codirectora, Prof. Dra. Hilda Montrull por su invaluable colaboración en el desarrollo de la misma. Agradezco a Prof. Dra. Mónica Moya, miembros de la Comisión de Tesis, por sus sugerencias y aportes al trabajo, los cuales han contribuido de manera sustancial al desarrollo de esta tesis.

Agradezco a la Prof. Titular de la Cátedra de Farmacología General Escuela Práctica Prof. Dra. Nilda Y. Brizuela, y a mis compañeros de Cátedra; al Dr. Salvador Lizzio, a la Prof. Dra. Carlota Grigorev, Prof. Dr. Juan Pablo Ricarte, Prof. Méd. Leonardo Uranga, y al Prof. Dr. Horacio Parodi por su apoyo y colaboración en el desarrollo de la tesis.

Agradezco a los Directivos de las Instituciones en las que se realizó el trabajo: Ing. Cecilia Camilucci (Hospital Privado Universitario de Córdoba), Dr. Jorge López Araos (Hospital Raúl Ángel Ferreyra) y Dra. Susana Camino (Hospital Italiano), por su interés en realizar un estudio de Farmacovigilancia en sus instituciones, y por sus autorizaciones, ya que sin ellas no podría haber realizado este trabajo.

Un especial agradecimiento y mención a los Médicos y Servicios de las instituciones Hospital Privado Universitario de Córdoba, Hospital Raúl Ángel Ferreyra y Hospital Italiano en donde se realizó el estudio por su colaboración: Dr. Alejandro Ruiz Lascano, Dr. Gustavo Ellena, Dr. Ricardo Arturo Albertini, Prof. Dr. Marcelo Yorio, Dr. Salvador Lizzio, Dra. Georgina Croissant, Dr. Hernán Federico Smith, Dra. María Silvia Casas Cornejo, Dra. Verónica Savio, Dra. Cecilia Garelli, Dra. Alejandra Babini, Dra. Carmen Funes Soaje, Dra. Daniela García Brasca, Dra. Neby de los Ángeles Rossi, Dra. Laura Blanc, Dr. Francisco Bernabeu, Dra. Luciana Castellani, Dra. Teresita Cornavaca, Dra. Valeria Carlotti, Dra. Guadalupe Caballero.

A la Dra. María Luciana Hernández Caffot y a la Dra. Laura Cecilia Pereyra por su contribución y colaboración en las últimas etapas de la tesis.

Agradezco al Ministerio de Educación de la Nación que me otorgó una beca PROMED en el marco de becas que entrega para el desarrollo de tesis doctorales.

Por último, agradezco al Doctorado en Ciencias de la Salud de la Secretaría de Graduados en Ciencias de la Salud Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba por su excelencia académica y por toda la atención que me han brindado en el transcurso de esta tesis.

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS NO SE HACE SOLIDARIA CON LAS  
OPINIONES DE ESTA TESIS”

Artículo 30 del Reglamento para la Carrera de Doctorado en Medicina y Cirugía.

# COMISIÓN ASESORA DE TESIS

## Director

Prof. Dr. Felipe Martínez

## Integrantes

Prof. Dra. Hilda Montrull

Prof. Dra. Mónica Moya

**(R.D 4619/12)**

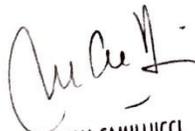
El presente trabajo fue realizado en el Hospital Privado Universitario de Córdoba, Hospital Raúl Ángel Ferreyra y Hospital Italiano de Córdoba con fondos propios y de:

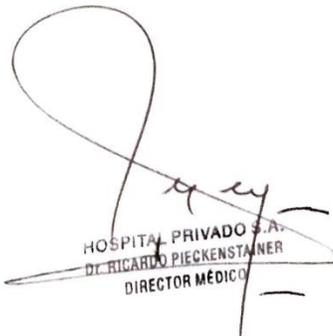
- Beca PROMED R.D. 4514/12

Córdoba, 23 de octubre 2018

Certifico que el trabajo de Tesis doctoral titulado "*DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS DERMATOLÓGICAS A MEDICAMENTOS*" de la médica María Susana Hernández Caffot, fue realizado en el Hospital Privado Universitario de Córdoba.

Se extiende el presente certificado para ser presentado ante quien corresponda.

  
Ing. **MARIA CECILIA CAMILLUCCI**  
DIRECTORA ADMINISTRATIVA

  
HOSPITAL PRIVADO S.A.  
DR. **RICARDO PIECKENSTAINER**  
DIRECTOR MÉDICO



Córdoba, 22 de octubre 2018

Certifico que el trabajo de Tesis doctoral titulado "DETECCIÓN DE REACCIONES ADVERSAS DERMATOLÓGICAS A MEDICAMENTOS" de la señora médica, Dra. María Susana Hernández Caffot; M.P. N° 29.638, fue realizado en el Hospital Italiano de Córdoba.

Se extiende el presente a solicitud de la interesada, para ser presentado ante quien corresponda, en la ciudad de Córdoba, a los veintidós días del mes de octubre de año dos mil dieciocho.



RA. SUSANA CAMINOS  
DIRECTORA MEDICA  
HOSPITAL ITALIANO

## **DEDICATORIA**

*A mis padres, Dr. Daniel Hernández y Dra. Myrian Susana Caffot quienes por su gran apoyo y sacrificio me han permitido lograr una de mis metas en la vida. Sabiendo que no habrá forma de devolverles todo lo que han hecho por mí, quiero que sepan que este logro mío, es un logro de ustedes.*

*Gracias por ser mi mayor inspiración y ejemplo para seguir adelante.*

## ÍNDICE

1. Abreviaturas utilizadas.....	1
2. Resumen.....	2
3. Summary .....	4
4. Introducción.....	6
5. Objetivos .....	27
6. Hipótesis.....	28
7. Materiales y métodos.....	29
8. Resultados .....	44
9. Discusión.....	53
10. Conclusión.....	60
11. Bibliografía.....	62
12. Anexos .....	71
Anexo I: Comité de Ética en Investigación (CIES) Hospital Italiano .....	72
Anexo II: Publicaciones de ésta Tesis .....	73

## **1. ABREVIATURAS UTILIZADAS**

AINES: Antiinflamatorios No Esteroideos

ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnologías

CIOMS: Consejo de organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas

DEM: Dirección de evaluación de medicamentos

DRESS: Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos

HTA: Hipertensión Arterial.

ITU: Infección del Tracto Urinario

NET: Necrólisis Epidérmica Tóxica

OMS: Organización mundial de la salud

RACD: Reacciones adversas cutáneas a droga

RAM: Reacciones adversas a medicamentos

SSJ: Síndrome de Stevens-Johnson

UMC: Centro de Monitoreo en Uppsala

## 2. RESUMEN

La cantidad de medicamentos que se comercializan es cada vez mayor y se ha observado un incremento, sobre todo en las últimas décadas, de manera que la posibilidad de aparición de efectos adversos es mayor. Las reacciones adversas a medicamentos representan un problema sanitario importante ya que son causa de un aumento de la morbimortalidad y de los costos en salud. Las reacciones adversas cutáneas a drogas representan un 10-15% de todas las reacciones adversas a medicamentos que se reportan anualmente. En el año 1968 la Organización Mundial de la Salud (OMS) creó el “Centro de Farmacovigilancia Internacional” el cual tiene como objetivo trabajar a nivel nacional y colaborar internacionalmente para monitorear e identificar los daños causados por los medicamentos. La Farmacovigilancia se ocupa del estudio de eventos adversos y reacciones adversas derivadas del uso agudo o crónico de medicamentos, y a través de diferentes instituciones públicas y privadas, localizadas en diferentes provincias del país, notifica de los casos a la Administración Nacional De Medicamentos Alimentos y Tecnología (ANMAT). El método más rápido y difundido para la detección de eventos adversos a medicamentos suele ser la observación clínica y la notificación espontánea que se realiza a través de un formulario preestablecido denominado *Ficha Amarilla*. En la provincia de Córdoba no se han publicado estudios de Farmacovigilancia hasta la fecha, por lo que con este trabajo se propuso detectar la aparición de reacciones adversas dermatológicas en pacientes que hayan sido ingresados al Hospital Italiano, Hospital Raúl Ángel Ferreyra y Hospital Privado Universitario de Córdoba, durante el período comprendido entre Diciembre de 2013 hasta Diciembre de 2014, y determinar su naturaleza clínica y su relación con los diferentes medicamentos prescritos/consumidos. Se reclutaron 110 pacientes que presentaron lesiones dermatológicas

compatibles con reacciones adversas cutáneas a drogas. El 68.2% fueron mujeres y el 31.8% fueron varones y los pacientes presentaron un promedio de 50 años edad, sin diferencias significativas entre mujeres y hombres. Los antimicrobianos-anti-infecciosos estuvieron involucrados en más casos en relación a los otros grupos, seguidos por los analgésicos y los anticonvulsivantes. Se pudo observar que, de las reacciones adversas cutáneas a drogas registradas, el 55% se manifestó como exantema y el 19,1% como eritema, y que estas manifestaciones clínicas se corresponden a la indicación de antibióticos-anti infecciosos y anticonvulsivantes, y anticonvulsivantes respectivamente. La mayoría de los casos de reacciones adversas cutáneas a drogas fueron de Severidad Moderada (82%) y la mayoría también recibió Tratamiento Ambulatorio (75%). Estos resultados coinciden, en su mayoría, a lo reportado por diferentes investigadores para otras regiones y países del mundo. Se espera que se sigan sumando estudios que involucren otras instituciones de salud de la provincia para poder hacer una evaluación más acertada de las manifestaciones clínicas de reacciones adversas cutáneas a medicamentos para así poder detectarlas precozmente y mejorar la calidad y seguridad de la atención del paciente en nuestras instituciones.

### 3. SUMMARY

The quantity of drugs that are worldwide commercialized is increasing especially in the last decades, and it has promoted an increase of the appearance of adverse drug reactions. Adverse drug reactions are an important health problem since they cause an increase in morbidity and mortality, and in health costs. Cutaneous adverse drug reactions only represent the 10-15% of all adverse drug reactions reported annually. In 1968 the *World Health Organization* (WHO) created the "International Pharmacovigilance Centre" which aims to work at a national level and to collaborate internationally in order to monitor and to identify drugs health damage. Pharmacovigilance deals with the study of adverse events and adverse reactions derived from the acute or chronic use of drugs; and through different public and private institutions, located in different provinces of the country, reports the cases to the *Administración Nacional de Medicamentos Alimentos y Tecnología* (ANMAT). The fastest and most widely used method for detecting adverse drug events is usually the clinical observation and the spontaneous notification through a pre-established form called *Ficha Amarilla*. In Córdoba province it has not been published studies of Pharmacovigilance until now. The aim of this work was to detect the occurrence of cutaneous adverse drug reactions in patients who have been admitted to the Hospital Italiano, Hospital Raúl Ángel Ferreyra and Hospital Privado Universitario de Córdoba, from December 2013 to December 2014, and determine its clinical nature and its relation to the different medications prescribed/consumed. 110 patients who presented dermatological lesions compatible with cutaneous adverse reactions to drugs were recruited. 68.2% were women and 31.8% were men, both sexes presented an average of 50 years old, without significant differences between women and men. Antimicrobial-anti-infectives were involved in more cases in relation to the

other drug groups, followed by analgesics and anticonvulsants. It was observed that of all cutaneous adverse drug reactions registered, a 55% manifested exanthema and 19,1% erythema, and that these clinical manifestations are related to the indication of antibiotics-anti-infectives and anticonvulsants, and anticonvulsants respectively. The majority of cases of cutaneous adverse drug reaction were of *Moderate Severity* (82%) and the majority also received *Ambulatory Treatment* (75%). These results are in agreement, in most cases, with those reported by different researchers for other regions and countries around the world. It is expected that studies involving other health institutions from Córdoba province will continue to be added in order to allow us to make a more accurate assessment of the clinical manifestations of cutaneous adverse drug reactions in order to detect them earlier and to improve the quality and safety of patient care in our institutions.

## **4. INTRODUCCIÓN**

### **FARMACOVIGILANCIA**

El término “Farmacovigilancia” se comenzó a utilizar en Alemania en los años 60, como consecuencia de las reacciones adversas producidas por la Talidomida, fármaco utilizado para tratar el insomnio y las náuseas en mujeres embarazadas. Fue comercializado entre los años 1958–1963 por una farmacéutica alemana llamada Laboratorio Grünenthal como medicamento inocuo, sin embargo, las consecuencias de uso fueron severas, produciendo reacciones adversas como neuropatía periférica, alteraciones mentales, y focomelia: ausencia de la mayor parte de brazos o piernas y la presencia de manos o pies en formas de aletas que se extienden directamente desde los hombros o la pelvis, y alteraciones en riñón y corazón.<sup>(1, 2, 3, 4, 5)</sup> Reacciones adversas como la focomelia hacen necesario la implementación de sistemas de control y seguridad de los medicamentos.<sup>(2, 5, 6)</sup> Como resultado de estas reacciones en el año 1960 diferentes países europeos comenzaron a “vigilar” a los medicamentos.

En el año 1968 la Organización Mundial de la Salud (OMS) creó el “Centro de Farmacovigilancia Internacional” en el marco del Programa para Seguridad de los Medicamentos, del cual forman parte actualmente 150 países. Este centro se localiza en Uppsala, Suecia, y tiene como función trabajar a nivel nacional y colaborar internacionalmente para monitorear e identificar los daños causados por los medicamentos, reducir los riesgos para los pacientes y establecer estándares y sistemas de Farmacovigilancia en todo el mundo. El Centro de Monitoreo de Uppsala (UMC, por sus siglas en inglés) ha sido responsable de los aspectos técnicos y operacionales del programa desde 1978.<sup>(1, 4, 7, 8)</sup>

## **FARMACOVIGILANCIA Y LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA (ANMAT)**

La ANMAT es un organismo descentralizado de la Administración Pública Nacional creado en agosto de 1992. Colabora en la protección de la salud humana, garantizando que los medicamentos, alimentos y dispositivos médicos que están a disposición de los ciudadanos posean eficacia (que cumplan su objetivo terapéutico, nutricional o diagnóstico), seguridad (alto coeficiente beneficio/riesgo), y calidad (que respondan a las necesidades y expectativas de la población). Tiene 5 sistemas de vigilancia: Farmacovigilancia, Tecnovigilancia, Odontovigilancia, Vigilancia Alimentaria y Cosmetovigilancia. El Departamento de Farmacovigilancia depende de la Dirección de Evaluación de Medicamentos (DEM) y funciona como Efector Central del Sistema Nacional de Farmacovigilancia (creado en 1993).

La ANMAT tiene efectores periféricos los cuales son instituciones públicas y privadas de reconocida trayectoria académica y/o clínica. Entre éstas instituciones se encuentran: Ministerios de Salud Provinciales, Colegios de Profesionales, Hospitales Públicos y Privados, Universidades, Obras Sociales y Asociaciones de Profesionales, localizados en diferentes provincias del país y es a través de éstos organismos que recibe las notificaciones de eventos adversos. La función que desempeñan estos organismos públicos y privados, entre otras, son: la detección de eventos adversos farmacológicos, desvío de calidad y falta de eficacia de los fármacos, recolección de datos para realizar la notificación, recepción de las fichas de notificaciones, y finalmente el envío de la información a la ANMAT. (1, 2, 4, 9, 10, 11)

Los efectores periféricos de Córdoba son: Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba, Hospital Nacional de Clínicas, Colegio de farmacéuticos de Córdoba, Hospital Privado Universitario de Córdoba, Hospital Fundación para el progreso de la UCC Clínica Reyna Fabiola, Consejo de Médicos de la Provincia de Córdoba, Universidad Nacional de Ciencias Químicas de Córdoba, Cátedra de Farmacología de la Facultad de Ciencias Médicas UNC, DASPU Obra Social Universitaria de Córdoba, Instituto Universitario de Ciencias Biomédicas de Córdoba, Hospital Florencia Díaz y 11 Centros de Salud.<sup>(11)</sup>

La OMS define a la Farmacovigilancia como “*la ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos de los medicamentos o cualquier otro problema relacionado con ellos*”.<sup>(1, 2, 12)</sup>

La Farmacovigilancia se ocupa del estudio de eventos adversos y reacciones adversas derivadas del uso agudo o crónico de los medicamentos en el conjunto de la población o en subgrupos de pacientes expuestos a tratamientos específicos. El análisis de las notificaciones que llegan a la ANMAT desde los Centros de Farmacovigilancia permite realizar las siguientes acciones:<sup>(1, 2)</sup>

- Generar una alerta: ante un problema inminente de salud pública se pone en conocimiento inmediato a todos los Centros de Farmacovigilancia.
- Cuantificar el riesgo: cuantifica la fuerza de la asociación entre la reacción adversa y el medicamento, y su impacto en términos de salud pública.
- Comunicar el riesgo: se hace a través de informes de seguridad en donde se presentan los datos de Farmacovigilancia a través de los boletines de ANMAT, página web de ANMAT, etc.

- Adoptar medidas para evitar el efecto adverso: incluir nuevos efectos adversos, determinar medidas restrictivas en la dispensación de un medicamento o acentuar las ya existentes, restringir los usos terapéuticos, ampliar o incorporar advertencias, y suspender la comercialización de un medicamento de forma temporaria o definitiva.

El método más rápido y difundido para la detección de eventos adversos a medicamentos suele ser la observación clínica y la notificación espontánea que se realiza a través de un formulario preestablecido denominado *Ficha Amarilla* (Lámina 1).<sup>(1,2,6,9)</sup> Se la denomina así porque está editada en color amarillo (también suele editarse en blanco o celeste) y es distribuida a los profesionales sanitarios a través del Programa Nacional de Farmacovigilancia para realizar la notificación. La Ficha Amarilla recopila información relativa al paciente (identificación, edad, sexo y peso), al medicamento sospechoso (nombre, dosis, frecuencia, fecha de inicio y final, e indicación terapéutica), y por último a la reacción adversa medicamentosa (descripción, fecha de comienzo y final, y desenlace).<sup>(1,6,9)</sup> Estas notificaciones se caracterizan por ser: voluntarias, espontáneas, y confidenciales. Además, pueden ser realizadas por cualquier persona como, por ejemplo: profesionales de la salud, industria farmacéutica, pacientes y familiares, entre otros.<sup>(8,9,10,12)</sup>

Esta Ficha, una vez completada, puede ser enviada directamente a la ANMAT o a los efectores periféricos de la provincia y a través de ellos a la ANMAT.<sup>(1,9,10)</sup> Allí son evaluadas por profesionales del Departamento de Farmacovigilancia quienes valoran la calidad de los datos y analizan la relación de causalidad y el grado de intensidad del evento producido.<sup>(1,9)</sup> Las notificaciones que no puedan ser evaluadas por falta de datos o aquellas que no cumplan la definición de evento adverso/reacción adversa se archivan bajo la denominación

“*desestimada*”. Una vez finalizado el procesamiento de las fichas, la información es enviada al Centro de Farmacovigilancia Internacional en Uppsala, Suecia.<sup>(1, 6, 8, 9)</sup> La notificación por sí misma no mejora la seguridad, sino que son las acciones y respuestas a las notificaciones las que generan los cambios y mejoran la seguridad de los medicamentos.<sup>(2, 9, 12)</sup>

Las actividades de Farmacovigilancia se basan en:<sup>(1, 2, 9, 12)</sup>

1) Notificación espontánea: de sospechas de reacciones adversas por parte de los profesionales de la salud y envió a un organismo que centra toda la información, es de carácter voluntario y confidencial.

2) Sistema de Farmacovigilancia Intensiva: se fundamentan en la recolección de datos de forma sistemática y detallada de los efectos perjudiciales, que pueden concebirse como producidos por los medicamentos en un grupo bien definido de la población; actualmente la ANMAT tiene bajo este sistema Clozapina, Isotretinoína, Carisoprodol, Misoprostol, Talidomida y Lenalidomida.

3) Estudios epidemiológicos: tienen la finalidad de comprobar una hipótesis, es decir, establecer una relación de causalidad entre los eventos adversos notificados y los medicamentos.

Finalmente, la difusión de la información analizada es una actividad clave para mantener los sistemas de Farmacovigilancia. En Argentina la ANMAT realiza la difusión a través de Comunicados de Prensa, Boletín de Disposiciones, el Boletín para Profesionales, el Boletín Oficial de la Nación, cartas a las Asociaciones de Profesionales, y mails y/o notas a los Efectores Periféricos, y finalmente a la comunidad médica y científica través de su

participación en jornadas, congresos, seminarios y publicaciones en revistas científicas nacionales e internacionales.<sup>(1, 2, 4, 9)</sup>

## **DEFINICIÓN DEL PROBLEMA**

### **REACCIONES ADVERSAS**

#### ***Definición***

Existe una diferencia entre evento adverso y reacción adversa a pesar de que muchas veces se los utiliza de forma indistinta o como sinónimo uno del otro. Los eventos adversos se definen como *“cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis habitualmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico, tratamiento o para modificar funciones fisiológicas, que no establece la relación de causalidad”*. En cambio, una reacción adversa a medicamento (RAM) se define como *“cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis habitualmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico, tratamiento o para modificar funciones fisiológicas en la cual ya hay una relación de causalidad entre el medicamento administrado y la aparición de la reacción”*.<sup>(1, 13, 14)</sup>

#### ***Clasificación de las reacciones adversas a medicamentos (RAMs)***

Las RAMs se pueden clasificar según su mecanismo de producción, su localización, la gravedad, su frecuencia de ocurrencia, y finalmente según su causalidad (Figura 1).

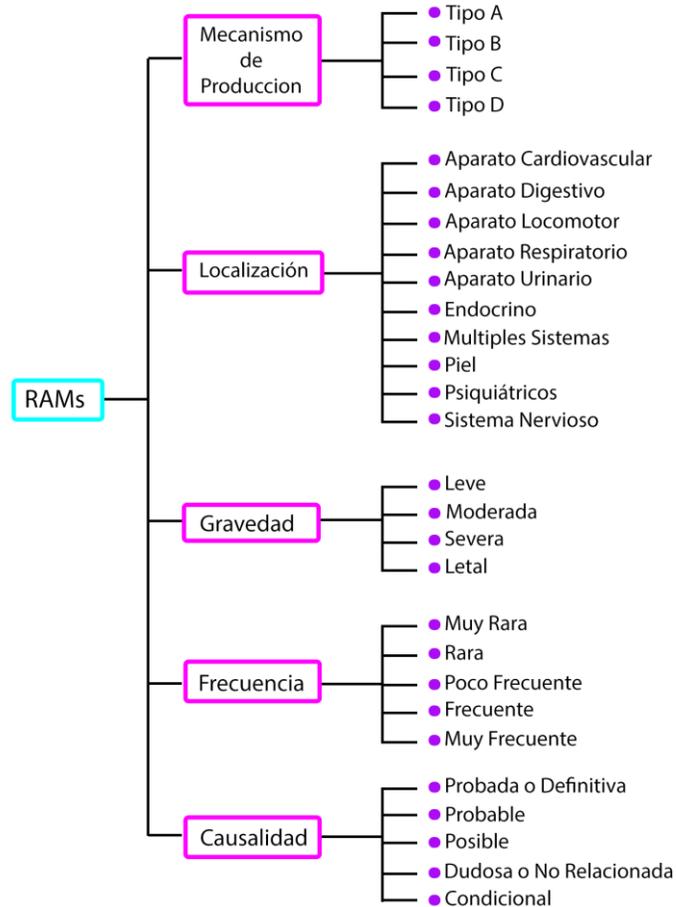


Figura 1: Clasificación de las Reacciones Adversas a Medicamentos

### I. De acuerdo a mecanismo de producción

- *Tipo A*: representan el 70–80% de las RAMs que aparecen en la práctica clínica, las cuales tienen como principales características que: 1. son inseparables de la acción del fármaco, ocurrirá a dosis terapéuticas y aumentará con la dosis; 2. es un efecto farmacológico exagerado que ocurre en un sistema u órgano diana del fármaco; 3. se aprecian efectos en otros órganos o sistemas no diana, de intensidad creciente según la dosis suministrada, su intensidad y gravedad aumentan con la dosis; 4. es un efecto

lesivo-tóxico que se instala directamente en la célula por causa del propio fármaco o de o de su metabolito; y finalmente 5. el tratamiento consiste en ajuste de dosis. Este tipo de RAMs en general son evitables y predecibles. Dentro de las causas que las pueden generar se encuentran: modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas es decir, distintos estados fisiológicos y patológicos que pueden producir modificaciones en las respuestas a los fármacos dando lugar a RAMs.

- *Tipo B:* se caracterizan por: 1. no guardan relación con la dosis y dependen de las características particulares del paciente; 2. se trata de reacciones de tipo inmunológicas, que se manifiestan como respuestas de tipo anafiláctica o alérgica y de tipo farmacogénicas; 3. la reacción presenta sintomatología de reacción inmunológica: fiebre, erupciones cutáneas (erupción maculopapular, urticaria, eritema multiforme, Síndrome de Steven Johnson (SSJ), vasculitis cutánea, púrpura, dermatitis exfoliativa, fotosensibilidad, eritrodermia, necrólisis epidérmica tóxica (NET) o síndrome de Lyell), alteraciones hematológicas (trombocitopenia, neutropenia, anemia hemolítica, anemia aplásica), angioedema, shock anafiláctico, alteraciones respiratorias (rinitis, broncoespasmo o reacción asmática, neumonitis, eosinofilia pulmonar o alveolitis fibrosante), enfermedad del suero y enfermedad del tejido conjuntivo (síndrome lúpico); 4. el tratamiento consiste en la suspensión del fármaco.
- *Tipo C o efectos a largo plazo:* se producen por tratamientos prolongados y pueden ser debidas a mecanismos adaptativos, como la tolerancia farmacocinética o farmacodinámica; también se puede incluir el fenómeno de rebote, que puede aparecer al suspender algún tratamiento.

- *Tipo D*: son las que aparecen después de haber suspendido el tratamiento, meses e incluso años. Se incluyen los trastornos de la fertilidad, la teratogénesis y la carcinogénesis.

## II. De acuerdo a su localización

Las RAMs pueden producir síntomas o signos en aparatos y/o sistemas según su localización:<sup>(1)</sup>

- *Aparato Cardiovascular*: hipotensión, hipertensión, arritmias, bloqueo AV, miocardiopatías, pericarditis, entre otros.
- *Aparato Digestivo*: colestasis, hepatitis, mala absorción, náuseas, vómitos, diarrea, constipación, gastritis, úlceras gastroduodenales, dispepsia, entre otros.
- *Aparato Locomotor*: trastornos óseos, trastornos musculares, entre otros.
- *Aparato Respiratorio*: broncoespasmo, tos, edema pulmonar, inflamación pulmonar, entre otros.
- *Aparato Urinario*: retención urinaria, litiasis renal, necrosis tubular, entre otros.
- *Endocrino*: galactorrea, ginecomastia, disfunción sexual, entre otros.
- *Múltiples sistemas/aparatos*: fiebre, anafilaxia, angioedema, enfermedad del suero, entre otros.
- *Piel (Farmacodermias)*: fotodermatitis, SSJ, NET, hiperpigmentación, acné, púrpura, eritema, urticaria, entre otros.

- *Psiquiátricos*: delirios, alucinaciones, depresión, manías, trastorno del sueño, entre otros.
- *Sistema Nervioso*: cefalea, convulsiones, neuropatía periférica, entre otros.

### III. De acuerdo a su gravedad

Según la gravedad de las reacciones adversas a medicamentos, se han clasificado en cuatro categorías:<sup>(1)</sup>

- *Leves*: con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesita tratamiento, generalmente de corta duración, no interfieren sustancialmente en la vida normal del paciente, ni prolongan la hospitalización, como por ejemplo náuseas o diarrea. La valoración de la gravedad requiere un estudio individualizado de cada notificación, de la duración y de la intensidad de la reacción.
- *Moderadas*: la reacción interfiere con las actividades habituales, puede producir hospitalización, o ausencias escolares o laborales sin amenazar directamente la vida del paciente tales como distonía aguda, hepatitis colestásica.
- *Severas*: La reacción amenaza directamente la vida del paciente, puede requerir hospitalización debido a tromboembolismo pulmonar, shock anafiláctico.
- *Letales o fatales*: contribuyen directa o indirectamente a la muerte del paciente.

### IV. De acuerdo a la frecuencia

El Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS), es una entidad que se encuentra dentro de la OMS. Entre sus actividades se encuentra la normalización de aspectos de relevancia internacional, como es el caso de las RAMs. En el

intento de racionalizar y jerarquizar las RAMs existían numerosas definiciones sumamente imprecisas y localistas, que cuando traspasaba las fronteras perdían gran parte de su significado. Por eso el CIOMS crea esta escala que clasifica la frecuencia con la que se producen las RAMs:<sup>(16)</sup>

- *Muy rara*: Se producen con una frecuencia menor de 1/10.000. Se expresa  $<1/10.000$ .
- *Rara*: Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1/10.000 pero menor que 1/1.000. Se expresa ( $\geq 1/10.000$  y  $< 1/1.000$ ).
- *Poco frecuente o Infrecuente*: Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1/1.000 pero menor de 1/100. Se expresa ( $\geq 1/1.000$  y  $< 1/100$ ).
- *Frecuente*: Se producen con una frecuencia mayor o igual que 1/100 pero menor que 1/10. Se expresa  $1/100$  y  $< 1/10$ . Entre el 1 y el 10%.
- *Muy frecuente*: Se producen con una frecuencia mayor o igual a 1 caso cada 10 pacientes que entran en contacto con el medicamento. Se expresa  $\geq 1/10$ . Mayor al 10%.

## V. De acuerdo a la relación de causalidad

Para evaluar la relación causa-efecto (causalidad e imputabilidad) se aplica el algoritmo de Naranjo et al.<sup>(17)</sup>, el cual consiste en una escala de probabilidad que contempla la secuencia temporal entre el/los medicamentos sospechosos y la aparición del cuadro clínico o RAM. Tiene la ventaja de ser internacionalmente aceptado y fácil de usar (Figura 2-3).

		Si	No	No SABE	Puntaje
1	¿Existen estudios previos acerca de esta reacción?	+1	0	0	+1
2	¿Apareció el efecto adverso después de la administración del medicamento?	+2	-1	0	+2
3	¿Mejora el paciente cuando se suspende el fármaco o bien se administra un antagonista específico?	+1	0	0	+1
4	¿Aparece de nuevo la reacción cuando se readministra el fármaco?	+2	-1	0	0
5	¿Existen causas alternativas, distintas al medicamento que podrían haber causado la reacción?	-1	+2	0	0
6	¿Aparece de nuevo la reacción al administrar placebo?	-1	-1	0	0
7	¿Se detecta el medicamento en sangre (u otros fluidos) en concentraciones sabidas como tóxicas?	+1	0	0	0
8	¿La reacción fue de mayor severidad cuando se incrementó la dosis o menos severa cuando la dosis se disminuyó?	+1	0	0	0
9	¿Tuvo el paciente una reacción similar al mismo medicamento o similar en una exposición anterior?	+1	0	0	0
10	¿Se confirmó el efecto adverso por alguna evidencia objetiva?	+1	0	0	+1
Ram definitiva: puntuación $\geq 9$ RAM probable: puntuación 5 - 8 RAM posible: puntuación 1- 4 RAM dudosa: puntuación 0					5

Figura 2: Algoritmo de Naranjo et al. para establecer la causalidad de la reacción adversa cutánea a drogas

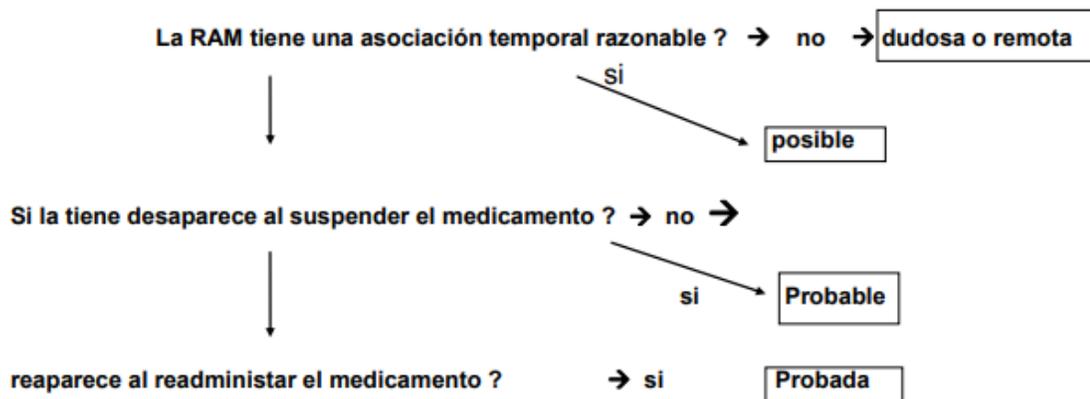


Figura 3: Algoritmo de Naranjo et al. para establecer la causalidad de la reacción adversa cutánea a drogas

Categorías de reacciones adversas medicamentosas según Naranjo et al.<sup>(17)</sup>:

- *Probada o Definitiva*: un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal plausible en relación con la administración del medicamento, y que no puede ser explicado por la enfermedad concurrente, ni por otros medicamentos o sustancias. La respuesta a la supresión del medicamento (retirada; dechallenge) debe ser plausible clínicamente. El acontecimiento debe ser definitivo desde un punto de vista farmacológico o fenomenológico, utilizando, si es necesario, un procedimiento de re-exposición (rechallenge) concluyente.
- *Probable*: esta categoría se diferencia de la anterior en que no hay reexposición a la medicación que se considera sospechosa de la reacción adversa. El resto de las características son iguales.
- *Posible*: un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal razonable en relación con la administración del medicamento, pero que puede ser explicado también por la enfermedad concurrente, o por otros medicamentos o sustancias. La información respecto a la retirada del medicamento puede faltar o no estar clara.
- *Dudosa o no relacionada*: un acontecimiento clínico, incluyendo alteraciones en las pruebas de laboratorio, que se manifiesta con una secuencia temporal improbable en relación con la administración del medicamento, y que puede ser explicado de forma más plausible por la enfermedad concurrente, o por otros medicamentos o sustancias.
- *Condicional*: la OMS agregó esta quinta categoría a las ya existentes de Naranjo et al.

<sup>(17)</sup> La secuencia temporal es razonable y la reacción no se explicaría por el estado clínico

del paciente, pero el cuadro presentado no es conocido como efecto indeseable del medicamento implicado.

### ***Principales factores predisponentes a los efectos adversos***

La aparición de reacciones adversas asociadas a fármacos es el resultado de la compleja interacción entre el medicamento, el paciente y la enfermedad. La importancia de estos factores radica en que, al conocer las características farmacológicas (farmacodinamia y farmacocinética) de un producto farmacéutico y las características del paciente, permiten valorar, en su conjunto, la susceptibilidad a expresar una reacción adversa y tener la posibilidad de evitarla o, al menos, mitigar sus consecuencias. <sup>(1, 18)</sup>

Los factores que predisponen a reacciones adversas se pueden agrupar en: factores que dependen del paciente y factores que dependen del medicamento.

- *Factores que dependen del paciente:* edad, factores nutricionales, enfermedades asociadas, factores genéticos, factores étnicos, sexo y embarazo.

1. Edad: las personas de edad avanzada y los muy jóvenes son más susceptibles a las RAMs. Los fármacos que con frecuencia causan problemas en las personas de edad avanzada son los hipnóticos, diuréticos, AINES, antihipertensivos, psicotrópicos y digoxina. Los niños, y sobre todo los neonatos, difieren de los adultos en su respuesta

a los fármacos. Algunos fármacos tienen más riesgo de causar problemas en neonatos, como por ejemplo la morfina, pero son generalmente tolerados en niños. El ácido valproico, se asocian a un mayor riesgo de RAMs en niños de cualquier edad. Otros fármacos, como cloranfenicol (síndrome gris), antiarrítmicos (empeoramiento de la arritmia), y el ácido acetilsalicílico (síndrome de Reye), pueden causar problemas en niños.

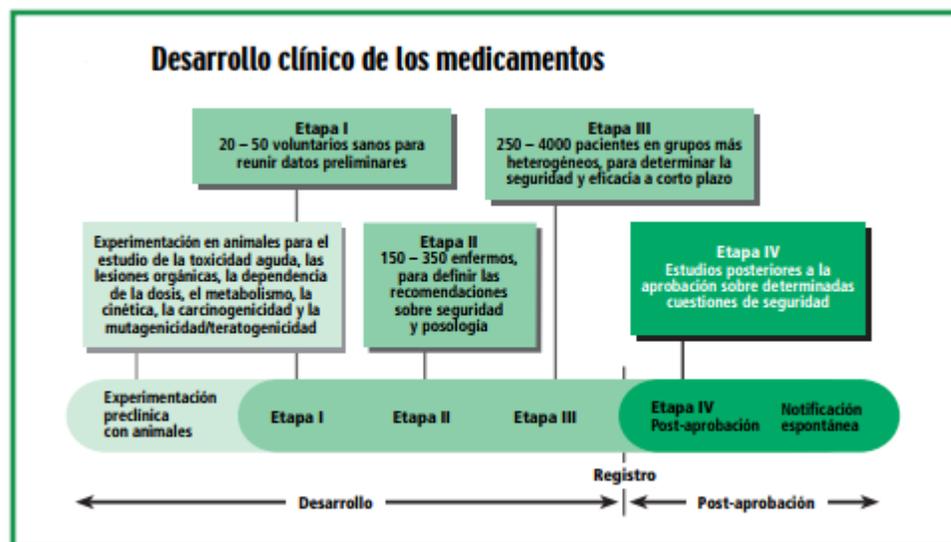
2. Factores nutricionales: la interacción nutriente-medicamento puede afectar la absorción, excreción y actividad de los fármacos, como, por ejemplo: teofilina, aumenta su actividad tóxica con cafeína. La malnutrición induce alteraciones farmacocinéticas, como por ejemplo afectan la capacidad de eliminación renal o hepática, alteración de la unión a proteína, cambios en la absorción gastrointestinal, cambios que alteran el flujo sanguíneo y por ende la distribución del medicamento, cambios hormonales que afectan la actividad de enzimas, cambios en los tejidos, plasma, proteínas y la composición del organismo.
3. Comorbilidades: la presencia de enfermedades, ya sean crónicas o agudas, pueden inducir cambios en la farmacocinética y la sensibilidad de los tejidos, alterar la respuesta de los medicamentos e inducir la aparición de reacciones adversas. Cuando estas enfermedades afectan los órganos encargados de la eliminación y/o metabolización de fármacos, se incrementa el riesgo de efecto perjudicial, sobre todo de los efectos indeseados predecibles.
4. Factores genéticos: determinan respuestas anormales a los medicamentos e inducen alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas.

5. Factores étnicos: incluyen no sólo los factores genéticos, sino también las diferencias culturales, patrón de morbilidad y mortalidad diferente en dependencia del grupo social (obreros, campesinos, burguesía, intelectuales) o el tipo de sociedad (países desarrollados, países en vías de desarrollo) y práctica médica diferente.
  6. Sexo: se describen RAMs que son más frecuente en un sexo que en otro.
  7. Embarazo: si bien el embarazo es una condición normal y fisiológica los cambios que se producen en el organismo y las variaciones farmacocinéticas de los medicamentos por este estado, pueden favorecer la aparición de reacciones adversas.
- *Factores que dependen del medicamento:* dosis, interacciones farmacológicas, características fisicoquímicas y farmacocinéticas.
    1. *Dosis administrada:* las reacciones adversas pueden ser el resultado de la cantidad del fármaco administrado, aun estando dentro del rango terapéutico habitual.
    2. *Interacciones farmacológicas:* Se pueden producir entre fármacos que compiten por el mismo receptor o que actúan sobre el mismo sistema fisiológico. También se pueden producir de manera indirecta cuando una enfermedad de causa farmacológica o un cambio en el equilibrio hidroelectrolítico alteran la respuesta a otro fármaco. Las interacciones se pueden producir cuando un fármaco altera la absorción, distribución o eliminación de otro fármaco, puesto que aumenta o disminuye la cantidad que llega al sitio diana.

3. *Características fisicoquímicas y farmacocinéticas*: la forma farmacéutica, la vía de administración, la velocidad de perfusión y las características fisicoquímicas de los fármacos puede determinar la aparición de reacciones adversas.

### **Problemática y justificación**

El medicamento antes de ser comercializado pasa por diferentes etapas de desarrollo clínico como se muestra en la Figura 4. Durante estas etapas generalmente se prueba la seguridad y la eficacia a corto plazo y en un número reducido y cuidadosamente seleccionado de pacientes. <sup>(1, 2)</sup>



**Figura 4: Perspectivas políticas de la OMS sobre medicamentos — La Farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos (OMS 2004).**

La información obtenida en los ensayos clínicos de las distintas fases, hasta su aprobación por la autoridad sanitaria no permite predecir lo que pasará en la práctica clínica

habitual con respecto a la aparición de reacciones adversas poco frecuentes o de lento desarrollo, que son más factibles de detectarse en las etapas de post-comercialización.<sup>(1)</sup> Esto hace que se deba evaluar la seguridad y eficacia de los medicamentos una vez comercializados y es ahí donde la Farmacovigilancia, a través de las notificaciones espontáneas adquiere un rol importante.<sup>(1,2)</sup>

La cantidad de medicamentos que se comercializan es cada vez mayor y gran número de efectos adversos, interacciones con alimentos u otros fármacos, y factores de riesgo no salen a la luz hasta años posteriores a la comercialización de un medicamento.<sup>(9)</sup> Esta situación determina la relevancia de constatar y estudiar las reacciones adversas a los medicamentos, para lo cual también es necesario tener sistemas de Farmacovigilancia.<sup>(1,9,19,20)</sup>

Las reacciones adversas a medicamentos representan un problema sanitario importante ya que son causa de un aumento de la morbimortalidad y los costos en salud.<sup>(1,6,19,21,22,23,24,25)</sup> Menéndez-Conde et al.<sup>(23)</sup> llevaron a cabo su estudio en un nosocomio en Madrid, España; ellos observaron que el 19.4% de los ingresos fueron consecuencia directa de RAMs, siendo evitable el 65% de los mismos. El grupo de fármacos antineoplásicos e inmunosupresores causaron el 38% de las RAMs. El 20.4% de los ingresos requirió traslado a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o provocaron daños permanentes. El gasto ocasionado por las RAMs en estas circunstancias fue de 4.855 pesos (€237). Marques et al.<sup>(24)</sup> realizó una búsqueda en MEDLINE, Cochrane Library y en Embase, que incluyó todos los estudios de reacciones adversas y costos desde 1995 a 2015, analizó 625 estudios y lo dividió en sector ambulatorio e internado, y estimó los costos de un evento adverso a droga. Como resultado observó que los costos de RAMs en el sector ambulatorio variaban desde 14

392.51 pesos (€702,21) hasta 825 438.26 pesos (€40 273.08); y en el internado la variación fue desde 19 327.34 pesos (€943.40) hasta 147 349.16 pesos (€7 192.36). Otro estudio realizado por Hug et al. <sup>(25)</sup> abarcó 20 instituciones de Massachusetts y determinó que una RAM tiene un costo de \$10 533 (U\$ 3 420) y prolonga la estadía hospitalaria en 3.15 días.

La seguridad de los pacientes ha cobrado importancia a nivel mundial. <sup>(5, 26)</sup> Es conocido que las personas que reciben tratamientos farmacológicos están expuestas a desarrollar reacciones adversas. Hay evidencia de que la frecuencia y la severidad de las reacciones adversas a medicamentos está en aumento; no se sabe la frecuencia precisa, pero se estima que se pueden presentar entre 2 y 52 RAMs cada 100 personas. <sup>(5, 24, 25, 26)</sup> Se estima que de la tasa total de las RAMs entre el 6.5% y el 28% de ellas se pueden prevenir. <sup>(5)</sup> Se puede prevenir una parte sustancial de las reacciones adversas y es importante, además de su detección, centrarse en su prevención. <sup>(5, 26)</sup>

## **FARMACODERMIAS**

Las reacciones adversas cutáneas a drogas (RACD) despiertan un particular interés por su frecuencia y potencial gravedad. Si bien son comunes de observar en la práctica diaria de los médicos, la información completa sobre su incidencia, gravedad, y efectos sobre la salud de los pacientes a menudo no está disponible ya que muchas veces no son declaradas por los médicos. <sup>(5, 6, 19, 20, 26, 27)</sup>

Un estudio de Farmacovigilancia realizado por Alves de Araújo-Lobo <sup>(18)</sup> en pacientes hospitalizados en Brasil mostró que el órgano/sistema más frecuentemente afectado fue la piel (34.5%) manifestándose como erupciones, enrojecimiento y piel seca.

La gravedad de estas RAMs puede ir desde leves, manifestándose como exantema, urticaria, dermatitis de contacto, hiperpigmentación, eritema por fotosensibilidad o eritema multiforme, hasta formas graves como SSJ, NET, síndrome de hipersensibilidad, erupción fija a drogas, y púrpura entre otros, pero no existe un patrón de presentación específico para cada droga. <sup>(20, 21, 26, 28, 29, 30, 31)</sup>

Los patrones morfológicos de la erupción medicamentosa incluyen aquellos que se clasifican como maculopapulares, ampollares o pustulosos con o sin manifestaciones sistémicas, erupciones exantemáticas, síndrome de hipersensibilidad a medicamentos, urticaria y angioedema, reacciones similares a la enfermedad del suero, erupciones farmacológicas fijas, enfermedades ampollosas autoinmunes inducidas por fármacos, SSJ, NET, acné inducido por fármacos, pustulosis exantemática generalizada aguda, erupciones liquenoide y erupciones por fotosensibilidad. <sup>(32)</sup>

Las formas de presentación clínica más frecuente de las RACD son las erupciones exantemáticas, seguidas por las urticarias y finalmente las dermatitis de contacto. Las erupciones exantemáticas se presentan en el 80% de los casos, también pueden ser llamadas morbiliformes o erupciones maculopapulares a drogas, seguidas por urticaria (5–10%); y por último las formas raras y graves como SSJ, NET, pustulosis aguda exantemática generalizada, reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) alcanzan el 2.7% y suele atribuirse a factores idiosincrásicos. <sup>(20, 27, 32)</sup> Tian<sup>(27)</sup> observó que de 22 866 admisiones durante cuatro meses se presentaron 65 reacciones adversas cutáneas con una incidencia de 2.2/1000 pacientes. La forma de presentación clínica más frecuente de RACD fue exantema morbiliforme (n=26) seguido de urticaria (n=15), púrpura (n=6), NET (n=5), SSJ (n=3), angioedema (n=4), eritema multiforme (n=2), DRESS (n=2) y anafilaxis

(n=2). Hernández-Salazar et al.<sup>(34)</sup> incluyeron en su estudio a todos los pacientes hospitalizados en un período de 10 meses y detectaron 35 casos de RACD. De los casos detectados, las formas clínicas de dermatosis fueron las más observadas: erupción morbiliforme (51.2%), urticaria (12.2%) y eritema multiforme (4.9%). Seis de los 35 casos identificados fueron pacientes que tuvieron que ser hospitalizados debido a una reacción medicamentosa grave, uno de ellos murió a causa de complicaciones relacionadas directamente con la reacción adversa, lo que representa una tasa de mortalidad del 16.6% entre los ingresados por una reacción cutánea a droga y el 0.02% entre la mortalidad global.

El Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT en su informe anual del 2016 mostró que recibieron 10.597 notificaciones; de los cuales Buenos Aires envió 2.316, C.A.B.A. 1.142 y Córdoba 257. De acuerdo a la localización de los eventos reportados el orden de frecuencia fue en primer lugar sistema musculo esquelético, en segundo lugar, generales de todo el organismo y en tercer lugar piel. Los resultados de los reportes de los efectores periféricos muestran que piel y músculo esquelético ocupan el primer lugar dentro de los cuales se encuentra Córdoba, además en este grupo de efectores la piel ocupa el primer lugar en número de reportes. Los fármacos relacionados a las RAMs fueron en primer lugar antimicrobianos. En la distribución por edad y sexo se observa un predominio entre las edades de 50-69 años para adultos con predominio en el sexo femenino.<sup>(9)</sup>

Por todo lo antes mencionado, en este trabajo se estudiará la aparición de RAMs–RACD en pacientes de ambos sexos, en la provincia de Córdoba, para poder determinar su naturaleza clínica y su relación con los diferentes medicamentos prescritos/consumidos.

## **5. OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Detectar la aparición de reacciones adversas dermatológicas en pacientes de ambos sexos, mayores de 20 años, que hayan sido ingresados al Hospital Italiano, Hospital Raúl Ángel Ferreyra y Hospital Privado Universitario de Córdoba, las cuales sean informadas por médicos, pacientes, y/o enfermeras en el período de estudio, y determinar su naturaleza clínica y su relación con los diferentes medicamentos prescritos/consumidos.

### **Objetivos específicos**

1. Diagnosticar y estudiar pacientes ambulatorios e internados con síntomas o signos compatibles con lesiones dérmicas.
2. Determinar los medicamentos implicados.
3. Establecer la relación de causalidad de las reacciones adversas, es decir si el medicamento es o no responsable del síndrome clínico.
4. Establecer la gravedad de las lesiones dérmicas.
5. Establecer el mecanismo de producción.

## 6. HIPÓTESIS

1. Las reacciones adversas a medicamentos de acuerdo a su mecanismo de producción son de *Tipo B*.
2. De acuerdo a su gravedad son *Moderadas*.
3. Las reacciones adversas a medicamentos de acuerdo a la relación de causalidad generalmente son *Probables*.
4. Las reacciones cutáneas adversas a drogas más frecuentes son las *erupciones exantemáticas*.
5. Los medicamentos relacionados con las reacciones adversas medicamentosas cutáneas son con mayor frecuencia los *Antibióticos*.

## 7. MATERIALES Y MÉTODOS

Fue un estudio de Farmacovigilancia prospectivo, observacional, descriptivo que se realizó en Instituciones de Salud de Córdoba: Hospital Italiano, Hospital Privado Universitario de Córdoba y Hospital Raúl Ángel Ferreyra.

La recolección de los datos se realizó durante 12 meses, en el período comprendido entre el 1 diciembre de 2013 hasta 31 de diciembre de 2014.

Se obtuvieron las autorizaciones correspondientes para cada uno de los hospitales en los que se realizó el estudio:

1. *Hospital Italiano*: Dra. Susana Caminos.
2. *Hospital Privado Universitario de Córdoba*: Ing. Cecilia Camilucci y Dr. Ricardo Pieckenstainer
3. *Hospital Raúl Ángel Ferreyra*: Dr. Jorge López Araos.

El CIES del Hospital Italiano aprobó la realización del estudio el 1 de noviembre del 2013 con código de registro 02/2013 investigación no patrocinada. (Anexo 1).

La detección de los pacientes con lesiones compatibles con farmacodermias se realizó en los consultorios de Clínica Médica, Dermatología, Alergia, Reumatología, Vascular Periférico, Cardiología, Guardia y de Salas de Internación.

La anamnesis y examen físico de los pacientes fue realizado por Médicos de las distintas áreas de trabajo que participaron de este estudio.

## **POBLACIÓN DEL ESTUDIO**

### *Criterios de inclusión*

- Mayores de 18 años y de ambos sexos.
- Atendidos en Instituciones de Salud de Córdoba: Hospital Italiano, Hospital Privado y Hospital Raúl Ángel Ferreyra que fueran atendidos en cualquiera de los Servicios de dichas Instituciones (Guardia, Reumatología, Clínica Médica, Dermatología, Hematología, Hemoterapia, Vascular Periférico, Cardiología, Dermatología, Alergia, etc.).
- Pacientes ambulatorios.
- Pacientes internados.
- Consultas por síntomas o signos dermatológicos.
- Internados por síntomas o signos compatibles con lesiones dermatológicas.
- Internados por otras patologías que desarrollan lesiones cutáneas secundarias.

### *Criterios de exclusión*

- Mujeres embarazadas.

- Menores de 18 años.

## MATERIALES

### *Ficha Amarilla de Farmacovigilancia*

La Ficha Amarilla contiene la siguiente información:

- Datos del paciente: peso, edad, sexo, en algunos países se necesita especificar el origen étnico y breve historia clínica (cuando sea relevante).
- Descripción del evento adverso: naturaleza, localización e intensidad, incluyendo la fecha de comienzo de los signos y síntomas, evolución y desenlace.
- Datos del medicamento sospechoso: nombre genérico o marca comercial, dosis, vía de administración, fecha de inicio comienzo y fin del tratamiento, indicación de uso, fecha de vencimiento, número de lote y fabricante.
- Datos del paciente sobre su enfermedad: condición médica basal antes de la toma de la medicación, condiciones de comorbilidad, historia de enfermedad familiares relevantes.
- Medicamentos concomitantes. Todos los demás medicamentos utilizados por el paciente (incluyendo los de automedicación): nombres, dosis, vías de administración, fechas de inicio y final.
- Datos del profesional que notifica. El nombre y la dirección del notificador, debe considerarse confidencial y sólo utilizarse para verificar los datos, completarlos o hacer un seguimiento del caso.

- Factores de riesgo (por ejemplo, alteración de la función renal, exposición previa al medicamento sospechoso, alergias conocidas, uso de drogas sociales).
- Documentación del diagnóstico del evento, incluyendo los métodos utilizados.
- La evolución clínica del paciente y los resultados (hospitalización o muerte). Los resultados del paciente pueden no estar disponibles al tiempo de iniciar la notificación, en estos casos se hará el seguimiento de la notificación.
- Determinaciones de laboratorio relevantes en el basal, durante la terapéutica y en las terapias subsecuentes, incluyendo niveles sanguíneos.
- Información sobre la respuesta de retirada y reexposición.
- Cualquier otra información relevante (Por ejemplo, detalles relacionados al evento o información sobre beneficios recibidos por el paciente, si fueran importantes para la evaluación del evento).

### **Ficha exclusiva para desarrollo de tesis**

Se confeccionó una ficha diseñada específicamente para este estudio, contemplando los objetivos de la tesis (Lámina 2). Dicha ficha fue confeccionada teniendo en cuenta los datos de la Ficha Amarilla y se le adicionaron los que se consideraron necesarios para el desarrollo de esta tesis. También se consultó el Atlas a color y Sinopsis de Dermatología Clínica y el libro de Dermatología Clínica.<sup>(8,32)</sup>

### **Métodos complementarios**

Los métodos complementarios como por ejemplo solicitudes de laboratorio, de imágenes y de anatomía patológica, necesarios para cada paciente fueron solicitados por el médico que atendió al paciente de acuerdo a su criterio.

### **Tratamiento de las Reacciones Adversas Medicamentosas**

El tratamiento médico-farmacológico como así también el seguimiento y control evolutivo de la RAM quedó a cargo del médico que atendió al paciente.



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA**  
 FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
 Departamento de Farmacología  
 HOSPITAL NACIONAL DE CLÍNICAS  
 EFECTOR PERIFÉRICO ANMAT

**SISTEMA de FARMACOVIGILANCIA**  
 COMUNICACIÓN de EVENTOS ADVERSOS

<b>País:</b> Argentina	<b>Provincia, Estado o Distrito:</b>	<b>Exámenes complementarios relevantes (con fecha):</b>					
<b>Tipo de evento adverso:</b> <input type="checkbox"/> Evento adverso farmacológico <input type="checkbox"/> Falta de eficacia <input type="checkbox"/> Evento adverso con material biomédico		<b>Diagnóstico presuntivo y condiciones médicas relevantes (alergia, semana de embarazo, alcohol, drogas, disfunción hepática o renal, tabaquismo)</b>					
¿Sospecha falsificación de medicamento? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		<b>Medicación concomitante (incluyendo terapias alternativas):</b>					
<b>Datos del paciente:</b> Apellido: ..... Nombre: ..... Peso: [ ] Edad: [ ] Sexo: [ ]		<b>Resultado (marque las necesarias)</b> <input type="checkbox"/> Requirió tratamiento <input type="checkbox"/> Recuperado <i>ad íntegrum</i> <input type="checkbox"/> Recuperado con secuelas <input type="checkbox"/> No recuperado aún <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> Requirió o prolongó su hospitalización					
<b>Descripción del evento adverso (incluyendo su duración):</b>		<input type="checkbox"/> Riesgo de vida <input type="checkbox"/> Malformación <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> Muerte; fecha: [ ] [ ] [ ] día / mes / año					
<b>Medicamento o material tecnológico biomédico (escriba en primer lugar el producto sospechado):</b>							
<b>Gener. /N. Com.</b>	<b>Dosis, frecuencia y vía de admin.</b>	<b>Comienzo D / M / A</b>	<b>Final D / M / A</b>	<b>Indicaciones de uso</b>	<b>Nº de dosis</b>	<b>Fecha vencim.</b>	<b>Nº de lote o serie</b>
¿La suspensión o reducción de dosis del medicamento sospechado causó la disminución o desaparición del evento adverso? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>				<b>Datos del comunicador del evento adverso (optativo):</b>			
¿La reexposición al medicamento sospechado generó el mismo o similar evento adverso? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>				Nombre y apellido: .....			
<b>Fecha comienzo del evento:</b> [ ] [ ] [ ] día / mes / año				Lugar de trabajo: .....			
<b>Fecha de este reporte:</b> [ ] [ ] [ ] día / mes / año				Dirección: .....			
				Profesión: .....			
				Tel/fax: ..... E-mail: .....			

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS - Departamento de Farmacología  
 Hospital Nacional de Clínicas  
 Dirección: Santa Rosa 1085 - 5000 - Córdoba - Argentina - Tel. y Fax: 0351-433 2021  
 E-mail: [farmaco@mater.fcm.unc.edu.ar](mailto:farmaco@mater.fcm.unc.edu.ar)

Los datos consignados en esta notificación serán reservados por el

Lámina 1: Ficha Amarilla de Farmacovigilancia.



**Instrucciones para notificaciones de eventos adversos**

**Tipo de evento adverso:** Marque con una cruz si sospecha un evento adverso farmacológico, una falta de eficacia del producto o un evento adverso con material biomédico. Se define evento adverso como cualquier suceso médico nocivo y no intencionado que puede presentarse durante el tratamiento con un producto, pero que no tiene necesariamente una relación causal con dicho tratamiento.

**Falta de eficacia:** Debe sospecharse falta de eficacia cuando un producto no produce la respuesta terapéutica esperable (de acuerdo a los antecedentes del fármaco y a las condiciones del paciente). Considere la posibilidad de individuos no respondedores, cambio de producto por otro nombre comercial, no cumplimiento del tratamiento, deficiencia en la calidad farmacéutica del producto, etc. En caso de sospecha de falta de eficacia trate de completar el ítem de nombre comercial, fecha de vencimiento y número de lote.

**Falsificación del medicamento:** Considere la posibilidad de una falsificación si encuentra adulteraciones en el embalaje, la cartonería, los rotulos, prospectos, forma y color del medicamento material tecnológico biomédico.

**Datos del paciente:** Escriba los datos conocidos del paciente. Puede usar iniciales para proteger la identidad del mismo.

**Descripción del evento adverso:** Indique los signos y síntomas del evento adverso que desencadenó la notificación, incluyendo la fecha de su evolución. Aunque se trate de una reacción adversa conocida es importante su notificación.

**Medicamento o material tecnológico biomédico:** Escriba en primer lugar el producto sospechado. Indique el nombre genérico y/o nombre comercial; la dosis, su frecuencia y vía de administración; las fechas del comienzo y el final del tratamiento; las indicaciones de uso; el número de dosis recibidas por el paciente; si sospecha falta de eficacia es importante consignar el nombre comercial, la fecha de vencimiento y el número de lote o serie.

**Exámenes complementarios relevantes:** Describa si existen exámenes complementarios de importancia que sean relevantes en este evento adverso.

**Condiciones médicas relevantes:** Indique la enfermedad de base y toda condición médica previa de importancia.

**Medicación concomitante:** Considere si el paciente recibió otra medicación o terapias alternativas (Hierbas, venenos de serpiente, medicamentos homeopáticos, etc.).

**Resultado:** Marque con una cruz los ítems necesarios.

**Datos del comunicador del evento adverso (optativo):** Pueden ser sólo iniciales y lo indispensable para canalizar una respuesta, si fuera necesario.

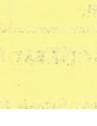


Lámina 1 (continuación): Ficha Amarilla de Farmacovigilancia.

## **Historia Clínica**

Se utilizó la Historia Clínica de cada paciente como herramienta de consulta para la búsqueda de los resultados de los métodos complementarios solicitados por el médico, tratamiento realizado y la evolución que tuvo la RAM en el paciente.

## **Diagnóstico final de la Reacciones Adversas Medicamentosas**

Para obtener el diagnóstico final de la Farmacodermia que presentaba cada paciente se utilizaron los datos provenientes de la Ficha Amarilla, Ficha de la tesis y los contemplados en la Historia Clínica.

## **Limitaciones del estudio**

La Farmacovigilancia se basa fundamentalmente en la notificación espontánea de sospecha de eventos adversos por parte de los pacientes, personal de salud (médicos, enfermeros, farmacéuticos, entre otros), e industrias farmacéuticas. Sin embargo hay un bajo nivel de notificaciones de reacciones adversas medicamentosas que se justifican de diferentes maneras.

FICHA ANEXA  
DETECCION TEMPRANA DE REACCIONES ADVERSAS DERMATOLÓGICAS A  
MEDICAMENTOS

DATOS DEL PACIENTE

NOMBRE: ..... SEXO: M F  
EDAD: ..... PESO: ..... kg. ALTURA: .....mts. IMC: .....  
APP: .....  
MEDICACION HABITUAL: .....  
RAM PREVIAS: ..... FARMACO RELACIONADO: .....

EXAMEN FÍSICO  
SIGNOS CUTÁNEOS

1) TIPO

A) LESIONES BÁSICAS

- |                                   |                                  |                                 |
|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|
| <input type="checkbox"/> PAPULA   | <input type="checkbox"/> MACULA  | <input type="checkbox"/> BULLA  |
| <input type="checkbox"/> PUSTULA  | <input type="checkbox"/> NÓDULO  | <input type="checkbox"/> ULCERA |
| <input type="checkbox"/> VESÍCULA | <input type="checkbox"/> ATROFIA |                                 |

B) COLOR

- |                                   |                                 |                                |
|-----------------------------------|---------------------------------|--------------------------------|
| <input type="checkbox"/> BLANCO   | <input type="checkbox"/> ROJO   | <input type="checkbox"/> ROSA  |
| <input type="checkbox"/> VIOLÁCEO | <input type="checkbox"/> MARRÓN | <input type="checkbox"/> NEGRO |
| <input type="checkbox"/> AMARILLO |                                 |                                |

C) PALPACIÓN

- CONSISTENCIA:
- TEMPERATURA:  
 CONSERVADA     DISMINUIDA     AUMENTADA
- SENSIBILIDAD:  
 CONSERVADA     DISMINUIDA     AUMENTADA
- PROFUNDIDAD DE LA LESIÓN:  
 EPIDÉRMICA     DÉRMICA     HIPODÉRMICA

2) FORMA

- REDONDA     OVAL     ANILLO     UMBILICADA

3) MÁRGENES

- BIEN DEFINIDOS     MAL DEFINIDOS

4) DISTRIBUCIÓN

- AISLADA     LOCALIZADA     GENERALIZADA

Lámina 2: Instrumento de recolección de datos.

SINTOMAS Y SIGNOS ACOMPAÑANTES

SIGNOS VITALES: TA                      FC                      T° AXILAR

- OSTEOARTICULARES:.....
- ADENOPATIAS:.....
- CARDIOVASCULARES:.....
- RESPIRATORIOS:.....
- DIGESTIVOS:.....

DATOS DE LABORATORIO: GR:                      GB:                      FORMULA:

FUNCION HEPATICA:                      FUNCION RENAL:                      VSG:

DIAGNOSTICO

- EXANTEMA
- EXANTEMA MACULOPAPULAR
- EXANTEMA MACULAR
- URTICARIA
- ERITRODERMIA
- EXANTEMA BULOSO
- SINDROME DE HIPERSENSIBILIDAD
- SINDROME DE STEVEN JOHNSON
- NECROLISIS EPIDERMICA TOXICA
- EXANTEMA FIJO A DROGAS
- PURPURA
- DERMATITIS DE CONTACTO
- VASCULITIS
- FOTOSENSIBILIDAD

FARMACO:
Dosis:                      Vía administración:
Comienzo del tratamiento:
Fin del tratamiento:

RELACION DE CAUSALIDAD
------------------------

RELACION CON LA DOSIS
-----------------------

RECUPERACION
--------------

SECUELAS
----------

Lámina 2 (continuación): Instrumento de recolección de datos.

## **Variables**

Las variables que se consideraron fueron:

- Sexo (masculino – femenino).
- Peso (expresado en Kg).
- Edad.
- Antecedentes personales patológicos.
- RAMs previas y fármaco relacionado con la misma.
- Fármaco responsable del evento adverso actual (dosis, vía de administración y tiempo de exposición).
- Medicación concomitante.
- Presentación clínica de la farmacodermia.
- Evolución.
- Secuelas.
- Mecanismo de producción según Clasificación de Rawlins y Thompson<sup>(15)</sup>: A, B, C y D.
- Según la gravedad: leve, moderada, severa y letal.

## Análisis de datos

Como primer paso se realizó un análisis descriptivo de la población en estudio, determinando proporción de sexo de los pacientes, así como los valores medios de edad, peso y altura de los mismos. Se realizaron además comparaciones entre ambos sexos en cuanto a los valores medios en la edad, el peso y la altura mediante una prueba de Mann-Whitney (dado que los datos no presentan una distribución normal).

Como paso siguiente se agruparon los fármacos involucrados en el estudio en 8 grupos en base a la clasificación farmacológica de acuerdo a su efecto:

1. *Antimicrobianos*. Amoxicilina, Cefalexina, Ciprofloxacina, Cloranfenicol-Neomicina, Efavirenz, Fluconazol, Isoniazida, Levofloxacina, Nevirapina, Penicilina, Rifampicina, TMP, Tobramicina y Vancomicina.
2. *Analgésicos-Antiinflamatorios*. Aspirina, Betametasona, Buprenorfina, Diclofenac, Dipirona, Ergotamina, Ibuprofeno, Ketorolac, Paracetamol, Piroxicam
3. *Anticonvulsivantes*. Ac. valproico, carbamazepina, Fenitoína, Levetiracetan, pregabalina.
4. *Fármacos con acción sobre aparato digestivo*. Pantoprazol, Ranitidina.
5. *Fármacos con acción cardiovascular*. Antiarrítmicos, Antihipertensivos, Diuréticos, Hipolipemiantes. Amilorida, Amiodarona, Amlodipina, Carvedilol, Rosuvastatin.
6. *Vacunas*. Vacuna Antigripal.

7. *Fármacos con acción sobre hormonas.* Anticonceptivo oral, Tamoxifeno, Tamsulosina, Testosterona.
8. *Otros.* Ácido fólico, Adalimumab, Citalopram, Complejo vitamínico, crema Goicoechea, Gemcitavina, Iodo, Oxibutinina, Paracetamol-Pseudoefedrina, Vildagliptina.

Se describe la proporción de los distintos fármacos involucrados en el estudio, así como el modo de administración más frecuente de los mismos, tomando en cuenta cuatro categorías: 1. vía oral, 2. parenteral, 3. tópica y 4. mixta. Se evaluó si existe alguna relación entre el sexo del paciente y el fármaco involucrado mediante un análisis de la varianza no paramétrico o test de Kruskal Wallis.

Los medicamentos recibidos por los pacientes se clasificaron en 8 grupos de acuerdo a su mecanismo de acción. A continuación se presentan los grupos y se detalla las patologías para las cuales fue utilizado cada grupo de medicamentos:

1. *Analgésico/Antiinflamatorio.* Comprende amigdalitis, analgésico, antitérmico, artralgia, artritis, cefalea, colecistitis, contractura muscular, lumbalgia, neuralgia, tendinitis y traumatismo.
2. *Antimicrobianos-Anti-infecciosos.* Comprende adenopatías cervicales, angina, anti HIV, celulitis, conjuntivitis, depresión-faringitis, endocarditis, inflamación partes blandas, infección respiratoria, infección respiratoria, ITU alta y baja, laringotraqueitis, micosis ungueal, neumonía y quemadura.
3. *Anticonvulsivantes.* Comprende convulsión y cirugía por craneofaringeoma.

4. *Cardiovascular*. Comprende antiagregación, antiarrítmico, dislipemia e hipertensión arterial (HTA).
5. *Inmunización*. Comprende inmunización.
6. *Antiulcerosos*. Comprende gastritis y gastroenteritis.
7. *Hormonas*. Comprende anticoncepción, cáncer de mama, impotencia sexual, prostatismo.
8. *Otros*. Comprende artritis reumatoidea, asepsia para biopsia, astenia, cáncer hepático, diabetes tipo 2, depresión, estudio de contraste, síndrome gripal, várices, vejiga hiperactiva.

Se describió entonces la proporción de las categorías de las indicaciones recibidas por los pacientes.

Los casos de reacciones adversas medicamentosas o RAMs fueron también agrupadas en 6 grupos de acuerdo a su manifestación clínica dermatológica como se detalla a continuación:

1. *Comprende exantema*.
2. *Comprende urticaria*.
3. *Comprende eritema*.
4. *Comprende púrpura*.
5. *Comprende angioedema*.

6. *Comprende alteración de la pigmentación.*

Se procedió a describir la proporción de RAMs observadas en los pacientes del presente estudio, así como su localización, dónde comenzaron, dónde recibieron su tratamiento los pacientes y si se logró determinar causalidad de las RAMs en el momento de ser atendido el paciente. Se evaluó una posible relación entre las RAMs observadas, los fármacos y las indicaciones realizadas mediante tablas de contingencia o test de  $\chi^2$ . Por último se determinó si existían RAMs anteriores, proporción de pacientes tratados y proporción de recuperación entre pacientes tratados y no tratados.

## **8. RESULTADOS**

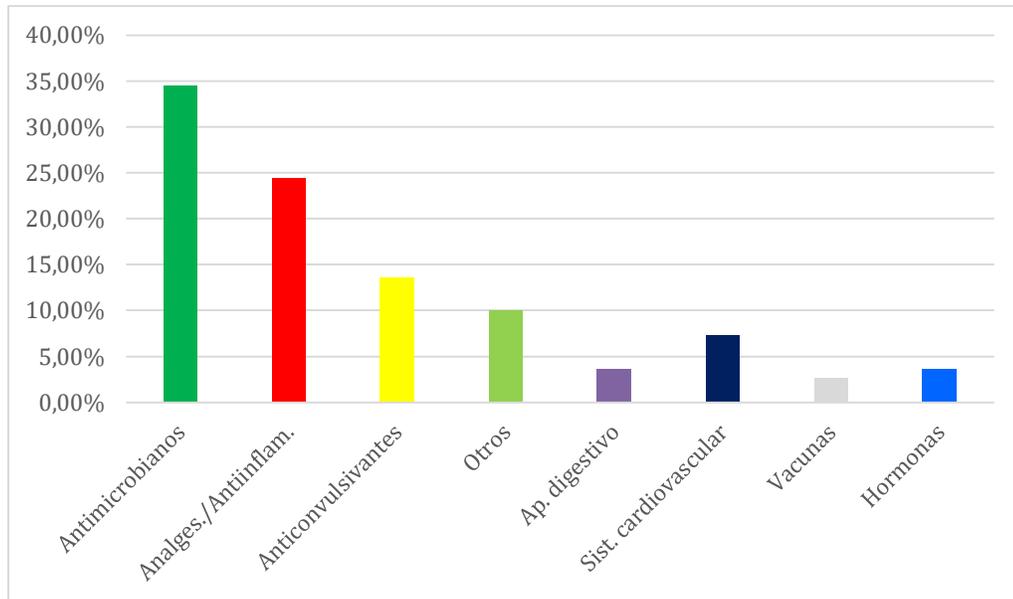
De un total de 3 009 565 pacientes (internados y ambulatorios) registrados para las tres instituciones en estudio, se reclutaron 110 pacientes que presentaron lesiones dermatológicas compatibles con reacciones adversas cutáneas a drogas.

Del total de los pacientes, 75 (68.2%) fueron mujeres y 35 varones (31.8%).

Los pacientes presentaron edades entre 18 y 93 años, con un promedio de 50 años. No se encontró una diferencia significativa en la edad promedio de hombres y mujeres considerados en este estudio, la cual fue de  $51 \pm 20$  años en hombres y  $49 \pm 19$  años en mujeres (Mann Whitney  $W=2007$ ,  $p=0.67$ ).

Como era de esperar, tanto el peso promedio como la altura promedio presentaron diferencias significativas entre ambos sexos, siendo estas medidas menores en mujeres (peso:  $66.85 \pm 10.5$  kg y altura:  $1.61 \pm 0.04$  metros) que en hombres (peso:  $81.14 \pm 15.74$  kg y altura:  $1.75 \pm 0.05$  metros) (Mann Whitney  $W_{\text{peso}}= 2735$  y  $W_{\text{altura}}=3200$ , ambos valores de  $p<0.001$ ).

De los 110 casos registrados en este estudio, los antimicrobianos estuvieron involucrados en más casos en relación a los otros grupos, seguidos por los analgésicos y los anticonvulsivantes (Figura 4). Las vacunas sólo estuvieron involucradas en 3 casos, representando el menor porcentaje (Figura 5).



**Figura 5: Porcentaje de los 8 grupos de fármacos involucrados en este estudio.**

Los fármacos en el estudio fueron administrados en el 74% vía oral (81 casos), en el 18% fueron administrados por vía parenteral (20 casos), el 5% fue una aplicación tópica (6 casos), y sólo el 3% fue una aplicación mixta (3 casos).

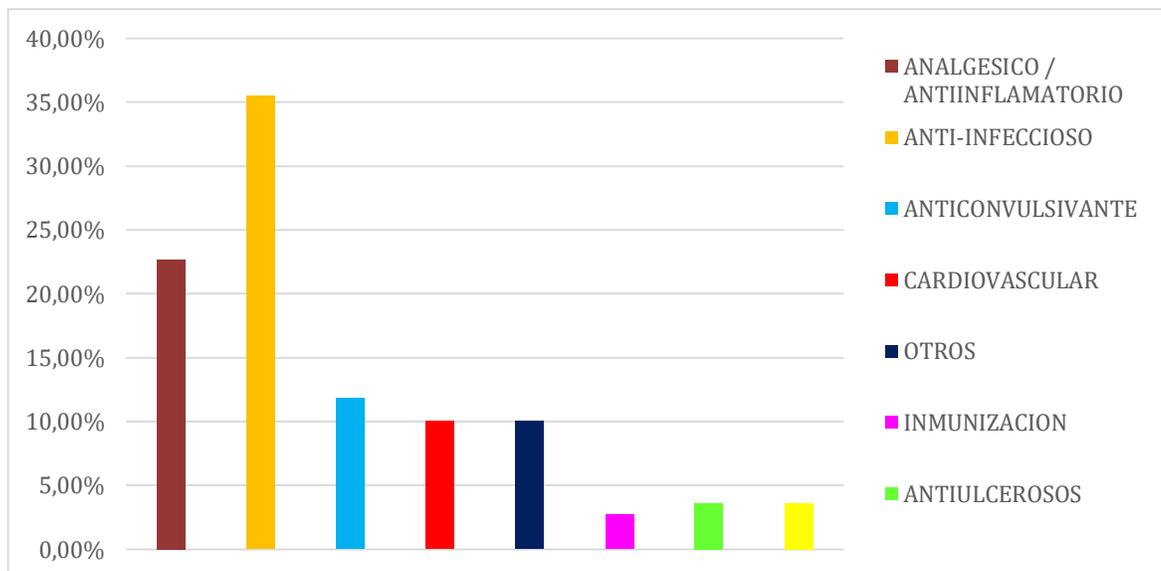
Los fármacos administrados por vía oral 74% (81 casos) correspondieron a los grupos antimicrobianos, analgésicos antiinflamatorios, anticonvulsivantes, cardiovasculares, aparato digestivo y otros.

Los fármacos administrados por vía parenteral 18% (20 casos) correspondieron a los grupos antimicrobianos, analgésicos-antiinflamatorios, aparato digestivo, vacuna y otros.

Se pudo constatar que los fármacos fueron administrados por las vías correctas y que las dosis utilizadas se encontraban dentro del rango terapéutico.

No se encontró una relación significativa entre los distintos fármacos y el sexo de los pacientes ( $H=0.17$ ,  $p= 0.676$ ).

Los anti-infecciosos (antimicrobianos) fue la indicación más común, llegando a un 35% de los casos, que corresponde a 39 casos, seguido de los analgésicos y antiinflamatorios con 25 casos y los anticonvulsivantes con 13 casos (Figura 6).



**Figura 6: Porcentaje de las distintas indicaciones realizadas.**

Más del 50 % de las RAMs observadas en este estudio corresponden a exantemas, un cuarto de los casos fueron eritemas, y el resto se encontraron en proporciones menores a 10% (Tabla 1, Lamina 3).

El 74% de los casos presentaron reacciones generalizadas y el 89% de las RAM comenzaron de forma ambulatoria (98 casos).

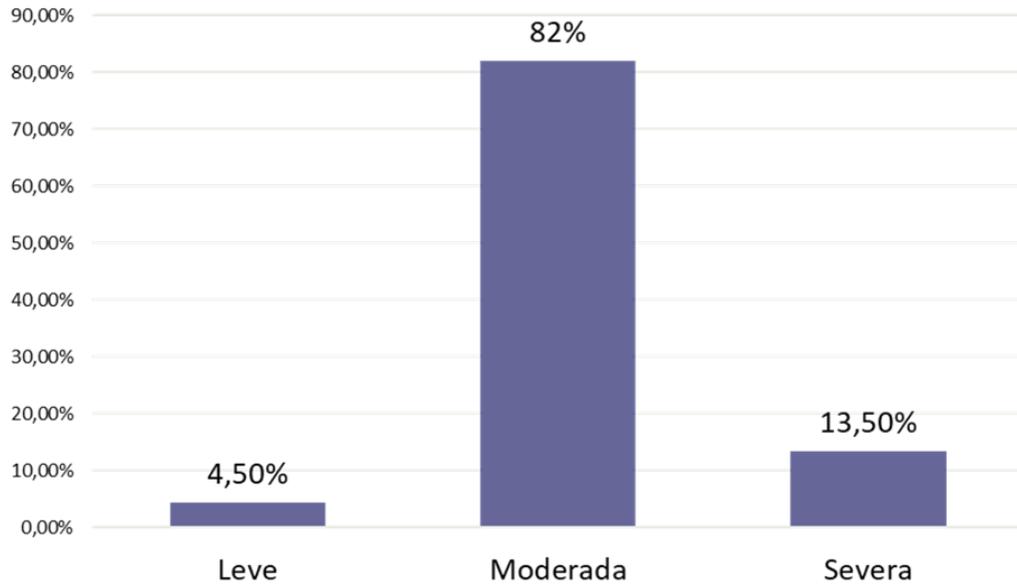
<b>RAM</b>	<b>f</b>	<b>%</b>
<b>Exantema</b>	61	55,5
<b>Urticaria</b>	9	8,18
<b>Eritema</b>	21	19,1
<b>Púrpura</b>	3	2,7
<b>Angioedema</b>	5	4,54
<b>Pigmentaria</b>	3	7,3
<b>Otras</b>	8	7,3
<b>Total</b>	110	100,0

Tabla 1: Proporción de RACDs registradas.



**Lámina 3: Diferentes tipos de reacciones adversas cutáneas a drogas: A. Exantema maculopapular por amoxicilina-ácido clavulánico. B. Detalle exantema maculopapular por amoxicilina-ácido clavulánico. C. Exantema maculopapular por carbamazepina. D. Detalle exantema maculopapular por carbamazepina. E. Urticaria por amoxicilina. F. Dermatitis por ibuprofeno.**

La mayoría de los casos presentaron una gravedad moderada (82%), y el 14% presentó cuadros severos de reacción (Figura 7). Los grupos farmacológicos relacionados fueron anticonvulsivantes, antimicrobianos y analgésicos antiinflamatorios.

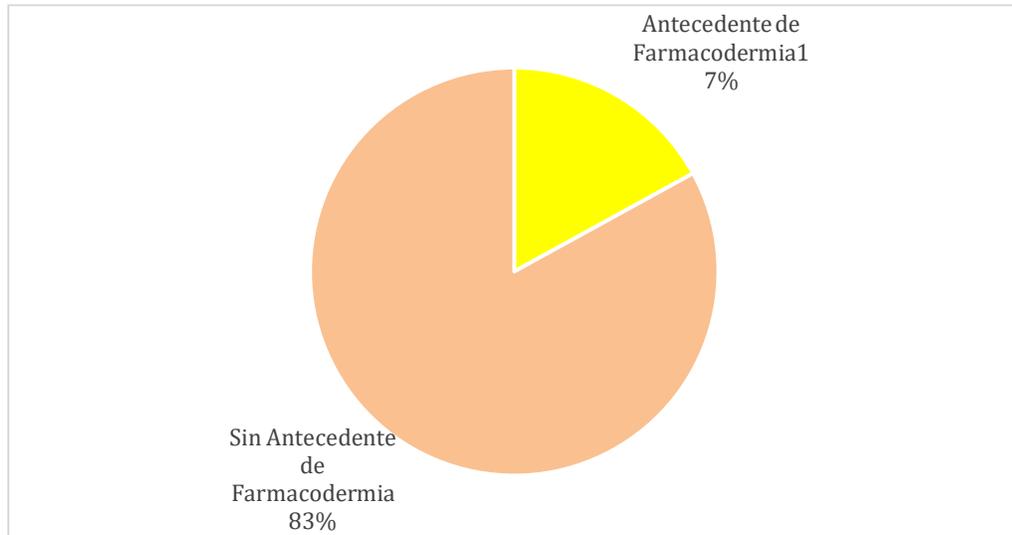


**Figura 7: Gravedad de las reacciones adversas cutáneas a drogas.**

Sólo en el 11% de los casos se realizó una biopsia, que dio resultado compatible con farmacodermia. De los 15 casos registrados con una alta gravedad, sólo al 40% se le realizó una biopsia (6 casos), y de los 90 casos registrados con una gravedad moderada, sólo al 7% se les realizó una biopsia (6 casos).

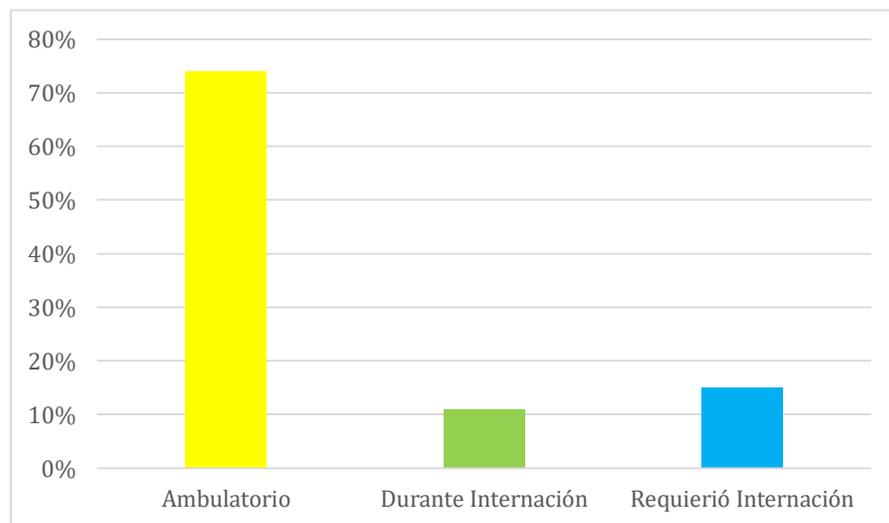
No se encontró una relación significativa entre la gravedad de las RACDs y los tipos de RACDs ( $p=0.67$ ), ni con el sexo del paciente ( $p= 0.69$ ).

El 17% de los casos presentaban RAMs previas (19 casos) localizadas en piel. Las formas de presentación clínica fueron exantema, eritema y urticaria.

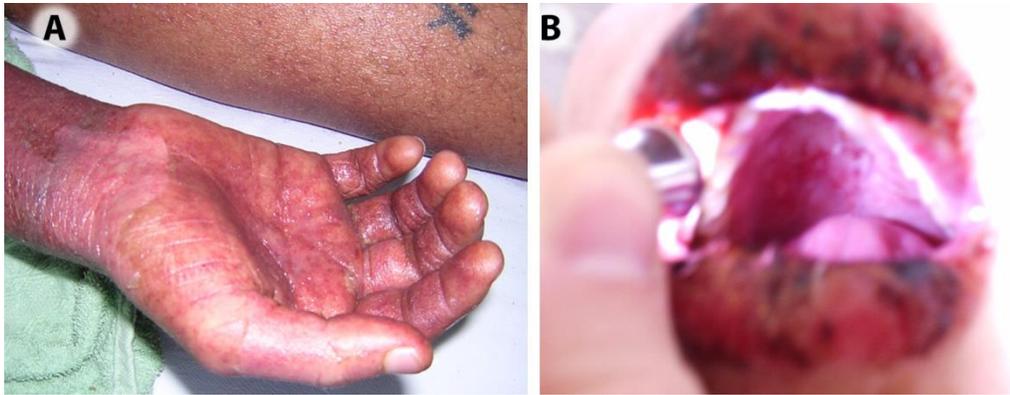


**Figura 7: Antecedentes de Farmacodermias de los pacientes**

El 74% de los casos totales recibieron su tratamiento en ambulatorio (82 casos), 11% en el internado (13 casos) y 15% de los casos requirió internación (17 casos) (Figura 8, Lámina 4).

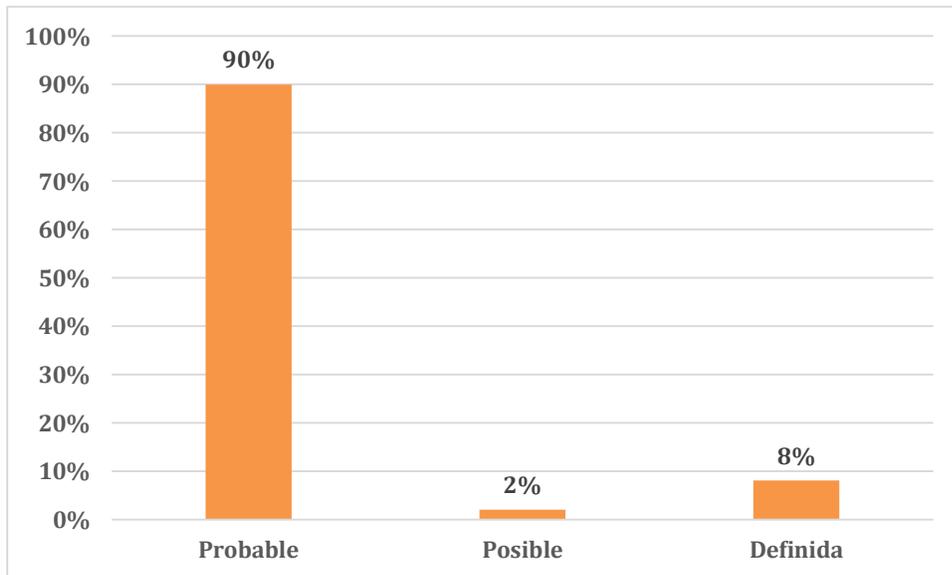


**Figura 8. Tipo de tratamiento que recibieron los pacientes que presentaron RACDs.**



**Lámina 4: Reacciones adversas cutáneas severas causadas por Fenitoína. A. Necrólisis epidérmica tóxica. B. Síndrome de Stevens-Johnson.**

El 100% de las RACDs observadas presentó un mecanismo de producción tipo B. El 90% de las reacciones adversas cutáneas a drogas tuvo una relación de causalidad Probable, el 8% y el 2% restantes fueron Definidas y Posibles, respectivamente (Figura 9).



**Figura 9: Categorías de reacciones adversas medicamentosas según Naranjo et al. (1981) que presentaron los pacientes con RACDs.**

No se encontró una relación significativa entre la localización de la RAM y los 6 grupos ( $\chi^2= 7.47$ ,  $p=0.11$ ). La vía en la que fue administrado el fármaco no presentó una relación significativa con la RAM observada ( $\chi^2=14.34$ ,  $gl=15$ ,  $p<0.499$ ).

Se encontró una relación significativa entre las RAMs y la indicación dada al paciente ( $\chi^2=69.85$ ,  $gl=35$ ,  $p<0.001$ ) y los fármacos ( $\chi^2=73.44$ ,  $l=35$ ,  $p<0.001$ ). Los casos de exantema se encontraron relacionados con la indicación de anti-infecciosos. Se encontró una relación entre los casos de eritemas y la indicación de anticonvulsivantes y en menor medida con la indicación de “otros”. La indicación anticonvulsivante estuvo relacionada con los casos de eritema y exantema. Las alteraciones de la pigmentación estuvieron asociadas con la indicación de fármacos con acción cardiovascular. Los analgésicos estuvieron relacionados con los angioedema.

En cuanto a los fármacos utilizados, se observó una relación entre la aplicación de fármacos del grupo antimicrobiano y exantema. Los fármacos asociados al aparato cardiovascular estuvieron levemente asociados a casos de urticaria. En cuanto a los casos de eritema presentaron más casos que los esperados por azar asociados a los fármacos del grupo de los anticonvulsivantes y en menor medida asociado al grupo “otros”. Por último, los angioedemas presentaron más casos que los esperados por azar relacionados al grupo de fármacos analgésicos.

## 9. DISCUSIÓN

*En esta tesis se observó que el total de casos de RACD informados durante el período de estudio ha sido bajo (0.003%; 110 casos/3 009 565 pacientes), sin embargo estos valores coinciden con lo que ya han observado otros autores en diferentes hospitales al estudiar la ocurrencia de reacciones adversas cutáneas a drogas.<sup>(34, 36, 37, 50, 51, 52, 69)</sup> Estos resultados podrían deberse, por un lado, a que las RACD son eventos infrecuentes o de baja incidencia,<sup>(27, 34, 38, 53, 54, 55)</sup> y por el otro, a la falta de reporte de su ocurrencia por parte de pacientes, familiares de pacientes, y/o por parte de los profesionales de los hospitales involucrados.<sup>(7, 17, 27, 28, 43, 49)</sup> La baja notificación por parte de los profesionales de la salud explica esta baja incidencia de reporte.<sup>(56)</sup> Está instalado en los profesionales de la salud el concepto de que solamente se deben reportar reacciones adversas graves o nuevas, y únicamente lo hacen si están seguros de que el fármaco es el responsable de la reacción adversa; por otro lado completar las ficha de notificación genera retrasos en su labor diaria, además hay quienes no saben a dónde enviarla, y quienes piensan que el completar una ficha puede generar acciones legales en su contra ya que el evento que reportan produjo daño en el paciente y podrían ser catalogados como responsables del mismo.*

Si bien la piel es el órgano diana involucrado con más frecuencia en las reacciones adversas,<sup>(57, 58, 67)</sup> se ha sugerido que la baja detección de la ocurrencia de RACD puede deberse a que los afectados podrían concurrir a otras instituciones para tratar la afección y además las reacciones adversas más frecuentes según los criterios de severidad son las leves, en las cuales el paciente no consulta a las instituciones de salud ya que no le alteran el desarrollo de su vida cotidiana y no necesitan tratamiento. Sin embargo, se ha sugerido que el 30% de los pacientes hospitalizados podrían desarrollar algún tipo de RAM<sup>(39)</sup>, lo que

sugiere que el número de RACD que se registraron durante el año de muestreo de éste trabajo debería ser mayor al obtenido, considerando el número total de pacientes de las tres instituciones involucradas.

*La mayoría de los casos informados de RACD correspondió al sexo femenino (68,2%), resultados también observados en otros estudios.*<sup>(37, 34, 39, 40, 41, 42, 67, 68)</sup> Generalmente estos resultados podrían estar relacionados con diferencias fisiológicas basadas en el género, como por ejemplo: las mujeres presentan menor masa corporal, reducción del metabolismo hepático, diferencia en el funcionamiento de diversas enzimas, metabolizan las drogas a diferentes tasas que los hombres, la farmacodinamia es diferente entre hombres y mujeres, y por último, consumen un rango diferente de drogas respecto a los hombres; si bien las diferencias son claras, aún no está claro de qué manera estarían favoreciendo el aumento del riesgo de RAMs en mujeres.<sup>(39)</sup> Si bien en este estudio se observaron diferencias significativas entre las masas corporales y las alturas de ambos sexos (mujeres (peso:  $66.85 \pm 10.5$  kg y altura:  $1.61 \pm 0.04$  metros) hombres (peso:  $81.14 \pm 15.74$  kg y altura:  $1.75 \pm 0.05$  metros)), no se encontró una relación significativa entre los la gravedad de los RAM y los tipos de RAM ( $p=0.67$ ) ni con el sexo del paciente ( $p= 0.69$ ). Estos resultados coinciden con lo observado por otros autores, pero al no identificar drogas asociadas al sexo o a las RACDs presentadas por ambos géneros, el predominio de mujeres que presentaron RACDs no se podría explicar de manera concreta y precisa, pero sí podemos asegurar que el predominio de mujeres no es explicado por azar y que las diferencias físicas y fisiológicas que presenta la mujer condicionan la expresión de RACDs. Quizás con un aumento en el número de casos se podría encontrar alguna relación entre mujeres, RACDs y/o medicación indicada. Cabe

destacar que en algunos estudios se ha observado que las reacciones adversas cutáneas a medicamentos afectan con mayor frecuencia al sexo masculino.<sup>(10, 49)</sup>

*Los análisis muestran que los pacientes presentaron una edad promedio de 50 años, lo cual coincide con estudios previos.*<sup>(40, 43, 44, 45, 46)</sup> Se ha observado que las personas mayores se corresponde con el grupo etario más afectado, en coincidencia con lo observado por otros autores.<sup>(43, 44)</sup> Estos resultados podrían estar relacionados no solo con un aumento en la producción y disponibilidad de fármacos que existe actualmente,<sup>(1, 9, 19, 20)</sup> sino también con un incremento en el consumo de medicamentos, en general de manera exponencial, conforme aumenta la edad de las personas.<sup>(19, 37)</sup> Se ha observado que el consumo de más de un medicamento en simultáneo incrementa las probabilidades de interacciones droga-droga y por ende se incrementa la probabilidad de apariciones de reacciones adversas medicamentosas debido a una incorrecta farmacodinamia por un manejo inadecuado de los fármacos por parte del organismo.<sup>(37)</sup> El envejecimiento del individuo produce cambios graduales que afectan y modifican la cinética y dinámica de los fármacos, con lo cual aumenta la variabilidad interpersonal de los medicamentos.<sup>(19)</sup> Los cambios de este tipo son consecuencias de modificaciones en la composición del organismo y en la función de los órganos que metabolizan y eliminan los productos medicinales. La disminución de la masa corporal magra, de la albúmina sérica y del agua corporal total, así como el incremento del porcentaje de grasa corporal, ocasionan cambios en la distribución de los fármacos. La función renal disminuye hasta llegar a la mitad de la función de un adulto joven con lo cual se ve afectada la eliminación de fármacos del organismo, el flujo hepático como así también las enzimas encargadas del metabolismo disminuyen con lo cual se altera la fase de metabolización de los medicamentos. Todo esto contribuye a las modificaciones

farmacocinéticas y farmacodinámicas que sufren los fármacos en este grupo etario y que son esperables y fisiológicas y forman parte de lo que se denomina farmacología diferencial. Teniendo en cuenta que en la mayoría de los estudios la edad promedio de pacientes ingresados a diferentes instituciones médicas que presentan síntomas compatibles con RAMs es de 40-80 años, la edad sería un factor importante a considerar en estudios de reacciones adversas cutáneas a medicamentos. Éstas RAMs-RACDs generalmente son ocasionadas por un mecanismo de hipersensibilidad y se tratan con la suspensión del medicamento y de ser necesario se le agrega un tratamiento farmacológico.

*Se encontraron relaciones significativas entre algunos grupos de fármacos utilizados y la manifestación clínica de las diferentes RACDs.* Se pudo observar que de las RACDs registradas, el 55% se manifestó exantema (exantema maculopapular 44,5% y exantema 10%) y el 19,1% a eritema, y que estas manifestaciones clínicas se corresponden a fármacos antimicrobianos y anticonvulsivantes para el caso de los exantemas y anticonvulsivantes para los eritemas. El exantema maculopapular y el eritema resultaron ser las manifestaciones clínicas más comunes, resultados observados por varios investigadores.<sup>(47, 68)</sup> Algunos estudios han demostrado que algunas manifestaciones clínicas de las reacciones adversas cutáneas a drogas están estrechamente relacionadas con determinados medicamentos.<sup>(59)</sup> Faschian et al.<sup>(29)</sup> observaron que los eventos de urticaria estaban determinados en un 46% por antibióticos y en un 27% por AINES; y los eventos de rash maculopapular, que incluyen exantema y eritema, fueron ocasionados en un 45% por antibióticos, en un 26% por anticonvulsivantes y un 8% por AINES. Souissi et al.<sup>(48)</sup> también observaron que las manifestaciones de RACDs más comunes fueron rash maculopapular asociado a antibióticos, seguido por reacción fija a drogas asociada a AINES.<sup>(60,61, 62, 63, 64)</sup>

Se identificaron ocho grupos de fármacos relacionados a las RACDs (1. Antimicrobianos; 2. Analgésicos-Antiinflamatorios; 3. Anticonvulsivantes; 4. Vacunas; 5. Fármacos con acción sobre Aparato Digestivo, 6. Cardiovascular y 7. Hormonas; 8. Otros). Los antimicrobianos fueron las drogas que estuvieron más implicadas en los casos que se registraron, seguidas por analgésicos/antiinflamatorios y en menor medida los anticonvulsivantes. Numerosos estudios han observado resultados similares donde la amoxicilina y otros antibióticos fueron las drogas más frecuentes tanto en casos de urticaria, como de exantema y eritema maculopapulare. (27, 29, 34, 40, 48, 65, 66, 69, 70)

La mayoría de los casos de RACDs fueron de Severidad Moderada (82%) y la mayoría también recibió Tratamiento Ambulatorio (75%). Se presentaron 15 casos (13.5%) clasificados como de Gravedad Severa, los mismos incluyen reacciones exantémicas, SSJ, NET, shock anafiláctico, DRESS, y algunos casos de eritema y urticaria; éstas manifestaciones clínicas han sido clasificadas como Toxicodermias Farmacológicas Graves. (33) A cinco de estos casos se les realizó biopsia y resultaron positivos para farmacodermia. Hubo cinco casos que se presentaron durante la internación del paciente (eritema multiforme, SSJ y NET), y diez casos requirieron internación; éstos últimos no se presentaron como toxicodermias únicas, sino que manifestaron características clínicas de dos o tres RACDs a la vez, resultados previamente observados en otros estudios. (33) Cabe remarcar que ninguno de estos casos severos de RACDs dejó con secuelas al paciente. La severidad de las reacciones adversas determina y motiva al paciente a concurrir a las instituciones de salud en busca de atención médica para solucionar el problema. Como estas generan interferencias en su vida cotidiana, producen ausentismos laborales, tienen una importante sintomatología que alarman al paciente, pueden poner en riesgo la vida del individuo y requieren tratamientos

médicos para recuperarse ya sean de tipo ambulatorio u hospitalizados. Las reacciones moderadas suelen recibir tratamientos farmacológicos ambulatorios si no tienen riesgo de vida para el paciente en primera instancia acompañados de la suspensión del medicamento. La eficacia de este tipo de tratamiento muchas veces depende de que la reacción sea detectada a tiempo ya que como son producidas por mecanismos de *Tipo B* el retardo en la consulta agrava la sintomatología.

*En el 100% de los casos involucrados en este estudio se constató que la reacción que se presentó fue por hipersensibilidad a la droga administrada.*<sup>(12)</sup> Debido a que la fisiopatología de muchas erupciones de medicamentos es desconocida, la presunción de que una erupción de medicamentos se debe a mecanismos inmunes a menudo se basa en características clínicas. Teniendo en cuenta el cuadro clínico presentado, según la clasificación establecida por Rawlins y Thompson<sup>(15)</sup> el 100% de las RACDs observadas presentó un mecanismo de producción *Tipo B*. En un estudio del norte de la India se demostró que el 76.98% de las RAM eran probables, 19.78% eran posibles y 3.29% de RAM eran definitivamente prevenibles.<sup>(64)</sup> Según Faschian et al.<sup>(29)</sup> solamente el 6-10% de las reacciones adversas a medicamentos corresponden a casos inmunológicos (ej.: alergia a drogas), el resto a casos no inmunológicos (ej.: intolerancia a drogas). Según Rawlins y Thompson<sup>(15)</sup> el 70-80% de los casos de RAMs corresponden a mecanismos del *Tipo A*, sin embargo, durante el período de toma de datos no se registraron pacientes que presentaran otro tipo de mecanismo de producción en su reacción adversa cutánea a las drogas administradas. Si bien dentro del 100% de casos de RAMs, las RACDs tienen baja frecuencia, los motivos por los cuales no se registró otro mecanismo de producción pueden ser diversos, entre ellos: que el paciente haya recurrido a otra institución a tratar su RAM,

que no haya registrado su manifestación clínica como una reacción adversa a los medicamentos recetados y que a su vez no se lo haya informado de manera correcta al médico, motivo por el cual el médico tampoco registraría un caso RAM-RACDs. Hay que considerar la posibilidad de que realmente durante el período de toma de datos no hubo pacientes que presentaron otro mecanismo de producción en las tres instituciones en las que se realizó el estudio.

Siendo uno de los primeros estudios de farmacovigilancia que se realiza en la Provincia de Córdoba, se espera que en nuevos estudios se incluyan otras Instituciones de Salud para poder obtener mayor información respecto a las diferentes reacciones adversas a medicamentos que ocurren en nuestra provincia para así poder generar las acciones pertinentes que nos permitan disminuir los casos de reacciones adversas cutáneas a drogas para mejorar la calidad de vida y la atención del paciente en las diferentes instituciones de nuestra provincia.

## 10. CONCLUSIÓN

1. En general las reacciones adversas cutáneas a drogas representan un bajo porcentaje de <sup>(27, 34)</sup> en las tres instituciones se registró un porcentaje menor al considerado por estos autores en función a la cantidad de pacientes ingresados en las mismas.
2. La edad promedio de los pacientes que manifestaron alguna forma clínica de RACD ha sido de 50 años, sin diferencias significativas entre mujeres y hombres. Se registró mayor número de casos de RACDs en mujeres.
3. Se pudo corroborar que las erupciones exantemáticas han sido las manifestaciones clínicas más frecuentes y que los antibióticos han sido los medicamentos relacionados a las mismas, y las vías de administración de los medicamentos no se relacionan con las RACDs.
4. Casi el 90% de las RACDs tuvo comienzo fuera de las instituciones, en pacientes ambulatorios.
5. De este modo podemos concluir que en las Instituciones de Salud de Córdoba: Hospital Italiano, Hospital Privado y Hospital Raúl Ángel Ferreyra estamos observando pacientes con farmacodermias similares a lo que sucede en otras regiones y países del mundo.
6. El hecho de que el mecanismo de producción haya sido 100% *Tipo B* (por hipersensibilidad a la droga) significa que los médicos pueden prevenir las lesiones dérmicas previamente a la indicación de los medicamentos implementando un cuestionario minucioso respecto a diferentes tipos de RAMs que el paciente pudo haber manifestado en tratamientos previos.
7. Si bien sólo un 17% manifestó cuadro clínico grave de RACDs, solo 2 de éstos pacientes manifestaron haber tenido una RAM previa, por lo que además de un cuestionario

minucioso se podrían incorporar pruebas dermatológicas de alergias en piel en colaboración con los Servicios de Dermatología de cada Institución para evitar los casos graves de lesiones dérmicas.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

1. Ministerio de Salud, Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Guía de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. (2009).
2. World Health Organization. La farmacovigilancia: garantía de seguridad en el uso de los medicamentos. 8: 1–6. (2004).
3. Leandro JA, Santos FL. História da talidomida no Brasil a partir da mídia impressa (1959-1962). *Saúde e Sociedade*, 24(3): 991–1005. (2015).
4. Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. [Consultado: 1 Marzo 2018]. Disponible en la URL <http://www.anmat.gov.ar>
5. Raut A, Patel P, Patel C, Pawar A. Preventability, predictability and seriousness of adverse drug reactions amongst medicine inpatients in a teaching hospital: a prospective observational study. *International Journal of Pharmaceutical and Chemical Sciences*, 1(3): 1293–1299. (2012).
6. Edwards IR. Clinical Diagnosis. A topic worth revisiting for pharmacovigilance. *Drug Saf*, 35(4): 261–264. (2012).
7. World Health Organization. Collaborating Centre for International Drug Monitoring. The Uppsala Monitoring Centre. [Consultado: 1 Marzo 2018]. Disponible en la URL [http://www.who.int/medicines/areas/quality\\_safety/safety\\_efficacy/collab-centre-uppsala/en/](http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/collab-centre-uppsala/en/)
8. Bowring G (ed). *Uppsala Reports—Covering the world of Farmacovigilance. Rapid access to safer drugs*. 72, 32p. (2016).

- 9.** Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica. Departamento de Farmacovigilancia. Informe Anual. Ministerio de Salud (Argentina). (2016). Disponible en: [http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/docs/Informe\\_2016.pdf](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/docs/Informe_2016.pdf)
- 10.** Organización Mundial de la Salud. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos: Sistema de notificación para el público en general. ISBN 9789243503196. 34p. (2012).
- 11.** Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, Ministerio de Salud de la Nación. Efectores periféricos del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. 14p. (2013).
- 12.** Bigby M, Stern RS, Arndt KA. Allergic cutaneous reactions to drugs. Primary care, 16(3): 713–727. (1989).
- 13.** World Health Organization. "International drug monitoring: the role of national centres, report of a WHO meeting. Geneva. (1972).
- 14.** Glorio R, Carbia S. Aspectos medicolegales de las reacciones adversas a drogas. Dermatología Argentina, 15(6): 440–442. (2010).
- 15.** Rawlins M, Thompson W. Mechanisms of adverse drug reactions. En: Davies D, ed. Textbook of Adverse Drug Reactions. 4 ed. Oxford, England: Oxford University Press. pp. 18–45. (1991).
- 16.** Bankowski Z, Bruppacher R (Eds). Reporting adverse drug reactions: definitions of terms and criteria for their use. Council for International Organization of Medical Sciences. Geneva. 146p. 1999.

17. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 30(2): 239–245. (1981).
18. Alves de Araújo Lobo MG, Pinheiro SMB, Castro JGD, Momenté VG, Pranchevicius MCS. Adverse drug reaction monitoring: support for pharmacovigilance at a tertiary care hospital in Northern Brazil. *BMC Pharmacology and Toxicology*, 14: 5. (2013).
19. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *New England Journal of Medicine*, 365(21): 2002–2012. (2011).
20. Rawlin M. Exanthems and drug reactions. *Australian family physician*, 40(7): 486–489. (2011).
21. Aihara M. Pharmacogenetics of cutaneous adverse drug reactions. *The Journal of dermatology*, 38(3): 246–254 (2011).
22. Barvaliya M, Sanmukhani J, Patel T, Paliwal N, Shah H, Tripathi C. Drug-induced Stevens-Johnson syndrome (SJS), toxic epidermal necrolysis (TEN), and SJS-TEN overlap: a multicentric retrospective study. *Journal of postgraduate medicine*, 57(2): 115–119. (2011).
23. Menéndez-Conde CP, Vicedo TB, Silveira ED, Accame EC. Adverse drug reactions which provoke hospital admission. *Farmacia Hospitalaria (English Edition)*, 35(5): 236–243. (2011).
24. Marques FB, Penedones A, Mendes D, Alves C. A systematic review of observational studies evaluating costs of adverse drug reactions. *ClinicoEconomics and outcomes research: CEOR*, 8: 413–426. (2016).

25. Hug BL, Keohane C, Seger DL, Yoon C, Bates DW. The costs of adverse drug events in community hospitals. *Joint Commission journal on quality and patient safety*, 38(3): 120–126. (2012).
26. Stern RS. Exanthematous drug eruptions. *New England Journal of Medicine*, 366(26): 2492–2501. (2012).
27. Tian XY, Liu B, Shi H, Zhao Z R, Zhou XP, Zhang T, et al. Incidence of adverse cutaneous drug reactions in 22,866 Chinese inpatients: a prospective study. *Archives of dermatological research*, 307(9): 829–834. (2015).
28. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Ophranet Journal of rare diseases* 5(1): 39. (2010).
29. Farshchian M, Ansar A, Zamanian A, Rahmatpour-Rokni G, Kimyai-Asadi A, Farshchian M. Drug-induced skin reactions: a 2-year study. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 8: 53–56. (2015).
30. Mockenhaupt M. The current understanding of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Expert review of clinical immunology*, 7(6): 803–815. (2011).
31. Ramdial PK, Naidoo DK. Drug-induced cutaneous pathology. *Journal of clinical pathology*, 62(6): 493–504. (2009).
32. Nigen S, Knowles SR, Shear NH. Drug eruptions: approaching the diagnosis of drug-induced skin diseases. *Journal of drugs in dermatology: JDD*, 2(3): 278–299. (2003).
33. Horcajada-Reales C, Pulido-Pérez A, Suárez-Fernández R. Toxicodermias graves: ¿Existen las formas combinadas? *Actas Dermo-sifiliográficas*, 107(1): 23–33. (2016).
34. Hernandez-Salazar A, Ponce de Leon-Rosales S, Rangel-Frausto S, Criollo E, Archer-Dubon C, Orozco-Topete R. Epidemiology of adverse cutaneous drug reactions. A

- prospective study in hospitalized patients. *Archives of medical research*, 37(7): 899–902. (2006).
- 35.** Edwards IR. Outliers and patients with adverse drug reactions. *Drug safety*, 32(8): 623–625. (2009).
- 36.** Stern RS, Wintroub BU. Cutaneous reactions to drugs. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 5: 1634–1642. (1999).
- 37.** Pudukadan D, Thappa DM. Adverse cutaneous drug reactions: Clinical pattern and causative agents in a tertiary care center in South India *Indian Journal of dermatology, venereology and leprology*. 70: 20–24. (2004).
- 38.** Thong BY, Tan TC. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 71(5): 684–700. (2011).
- 39.** Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *American journal of clinical dermatology*. 2(6): 349–351. (2001).
- 40.** Giachetto G, Danza Á, Lucas L, Cristiani F, Cuñetti L, Vázquez X, Greczanik A. Hospitalizaciones por reacciones adversas a medicamentos y abandono del tratamiento farmacológico en el hospital universitario. *Revista Médica del Uruguay*, 24(2): 102–108. (2008).
- 41.** Charlton M, Thompson J. Adverse drug reactions. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine* , 18(4): 205–209. (2017).
- 42.** Martin RM, Biswas PN, Freemantle SN, et al. Age and sex distribution of suspected adverse drug reactions to newly marketed drugs in general practice in England: analysis of 48 cohort studies. *British Journal of Clinical Pharmacology*. 46: 505–11. (1998).

43. Leape LL, Troyen AB, Laird N, Lawthers AG, Localio AR, Barnes BA, et al. The nature of adverse events in hospitalized patients. Results of the Harvard Medical Practice Study II. *The New England Journal of Medicine*. 324: 377–384. (1991).
44. Sasidharanpillai S, Riyaz N, Khader A, Rajan U, Binitha MP, Sureshan DN. Severe cutaneous adverse drug reactions: a clinicoepidemiological study. *Indian journal of dermatology*, 60(1): 102 (2015).
45. Fiszenson-Albala F, Auzerie V, Mahe E, Farinotti R, Durand-Stocco C, Crickx B, Descamps V. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *British journal of dermatology*, 149(5): 1018–1022. (2003).
46. Hafner JW, Belknap SW, Squillante MD, Bucheit KA. Adverse drug events in emergency department patients. *Annals of Emergency Medicine*. 39: 258–267. (2002).
47. Roujean JC. Epidemiology of drug reaction, service de dermatologie, Université Paris. 13: 322–328. (2004).
48. Souissi A, Fenniche S, Benmously R, Ben JS, Marrak H, Mokhtar I. Study of the cutaneous drugs reactions in a teaching hospital in Tunis. *La Tunisie Medicale*. 85(12): 1011–1015. (2007).
49. Regnier S, Descamps V, Boui M et al. Parvovirus B19 infection mimicking drug-induced hypersensitivity syndrome. *Ann Dermatol Venereol*. 127: 505–6. (2000).
50. Craig KS, Edward WC, Anthony AG. Cutaneous drug reactions. *Pharmacological Reviews*. 53: 357–379. (2001).
51. Chatterjee S, Ghosh AP, Barbhuiya J, Dey SK. Adverse cutaneous drug reactions: A one year survey at a dermatology outpatient clinic of a tertiary care hospital. *Indian Journal of pharmacology*. 38(6): 429–431. (2006).

52. Nayak S, Acharjya B. Adverse cutaneous drug reaction. *Indian Journal of dermatology*. 53(1): 2–8. (2008).
53. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *New England Journal of Medicine*. 331(19): 1272–1285. (1994).
54. Chan HL, Stern RS, Arndt KA, Langlois J, Jick SS, Jick H, Walker AM. The incidence of erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: a population-based study with particular reference to reactions caused by drugs among outpatients. *Archives of dermatology*. 126(1): 43–47. (1990).
55. Tian XY, Liu B, Shi H, Zhao ZR, Zhou XP, Zhang T, et. al. Incidence of adverse cutaneous drug reactions in 22,866 Chinese inpatients: a prospective study. *Archives of dermatological research*. 307(9): 829–834. (2015).
56. Lihite RJ, Lahkar M. A study on cutaneous adverse drug reactions in ADR monitoring centre of tertiary care hospital, Guwahati. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 3(3): 78. (2013).
57. Roujeau JC. Clinical heterogeneity of drug hypersensitivity. *Toxicology*. 209: 123–129. (2005).
58. Torres MJ, Mayorga C, Blanca M. 1 Nonimmediate Allergic Reactions Induced by Drugs: Pathogenesis and Diagnostic Tests. *Journal of investigational allergology & clinical immunology*. 19(2): 80. (2009).
59. Beltrani VS. Cutaneous manifestations of adverse drug reactions. *Immunology and allergy clinics of North America*. 18(4): 867–895. (1998).

- 60.** Mahapatra S, Keshri UP. Adverse cutaneous drug reactions in a tertiary care center patients: A prospective analysis. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2(12): 96–98. (2012).
- 61.** Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Archives of dermatology*. 137(6): 765–770. (2001).
- 62.** Sullivan JR, Shear NH. Drug eruptions and other adverse drug effects in aged skin. *Clinics in geriatric medicine*. 18(1): 21–42. (2002).
- 63.** Kauppinen K, Stubb S. Drug eruptions: causative agents and clinical types. A series of in-patients during a 10-year period. *Acta dermato-venereologica*. 64(4): 320–324. (1984).
- 64.** Sharma VK, Sethuraman G, Kumar B. Cutaneous adverse drug reactions: clinical pattern and causative agents--a 6 year series from Chandigarh, India. *Journal of postgraduate medicine*. 47(2): 95–99. (2001).
- 65.** Romagosa R, Kapoor S, Sanders J, Berman B. Inpatient adverse cutaneous drug eruptions and eosinophilia. *Archives of dermatology*. 137(4): 511–512. (2001).
- 66.** Shepherd GM. Allergy to beta-lactam antibiotics. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 11:611–633. (1991).
- 67.** Naldi L, Conforti A, Venegoni M, Troncon MG, Caputi A, Ghiotto E, et al. Cutaneous reactions to drugs. An analysis of spontaneous reports in four Italian regions. *British journal of clinical pharmacology*, 48(6): 839–846. (1999).
- 68.** Dimri D, Raina RS, Thapliyal S, Thawani V. Retrospective analysis of pattern of cutaneous adverse drug reactions in tertiary hospital of Pauri Garhwal. *Journal of clinical and diagnostic research*. 10(5): FC01. (2016).

- 69.** Del Rosso JQ. Skin manifestations of drug reactions. Current allergy and asthma reports. 2(4): 282–287. (2002).
- 70.** Selvarajah LR, Derm AM, Choon SE. Incidence of cutaneous adverse drug reactions among medical inpatients of Sultanah Aminah Hospital Johor Bahru. Med J Malaysia. 72(3): 151. (2017).

## **12. ANEXOS**

ANEXO 1: CIEIS Hospital Italiano



Comité Institucional de Ética  
en Investigación en Salud  
CIEIS  
Roma 550 B° Gral. Paz- Córdoba Capital

INFORME FINAL DE EVALUACIÓN

PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN: "Detección de Reacciones Adversas Dermatológicas a Medicamentos"

NOMBRE Y TÍTULO DEL INVESTIGADOR: Dra. María Susana Hernández Caffot

SERVICIO INVOLUCRADO: Clínica médica

NOMBRE DE LA INSTITUCIÓN Y SEDE DE LA INVESTIGACIÓN: Hospital Italiano (Córdoba)

FECHA Y LUGAR DE LA DECISIÓN: CIEIS Hospital Italiano (Córdoba)

DECLARACIÓN DE LA DECISIÓN TOMADA:

El Comité Institucional de Ética en Investigación en Salud del HOSPITAL ITALIANO, confirma haber aprobado la siguiente documentación:

- "Detección de Reacciones Adversas Dermatológicas a Medicamentos" Tesis de doctorado en Medicina y Cirugía.
- Consentimiento Informado para estudio: "Detección de Reacciones Adversas Dermatológicas a Medicamentos"
- Ficha Anexa para estudio: "Detección de Reacciones Adversas Dermatológicas a Medicamentos"

Se deja constancia de que este Comité se rige por las Buenas Prácticas Clínicas.

*Se registra en actas, se imprimen 4 copias, una para el CIEIS, y tres para el investigador.*

FECHA: 05 de agosto de 2013.

CIEIS- HOSPITAL ITALIANO NO CÓRDOBA
INVESTIGACIÓN NO PATROCINADA
REGISTRO Nº 02/2013
FECHA: 01/08/2013
FIRMA:

Dr. Horacio Simondi  
Coordinador CIEIS  
DR. HORACIO SIMONDI  
COORDINADOR CIEIS  
HOSPITAL ITALIANO CÓRDOBA

HOSPITAL ITALIANO DE CÓRDOBA  
CIEIS  
ROMA 550 - Gral Paz - CÓRDOBA  
Tel: 4140

**Anexo II. PUBLICACIONES DE ÉSTA TESIS**

- 2015.** Hernández Caffot MS, Martínez F, Montrull H, Moya M, Brizuela NY. Detección de reacciones adversas dermatológicas a antimicrobianos. VI Congreso Iberoamericano De Ciencias Farmacéuticas, XLLVII Reunión Científica Anual De La Sociedad Argentina De Farmacología Experimental SAFE, III Congreso Sudamericano de Biofarmacia y Farmacocinética. Córdoba–Argentina.
- 2016.** Hernández Caffot MS, Martínez F, Brizuela N. Detección de reacciones adversas dermatológicas a analgésicos/antiinflamatorios. VI Congreso Nacional e Internacional de Medicina Interna de Córdoba.
- 2016.** Hernández Caffot MS, Martínez F, Montrull H, Moya M, Brizuela N. Detection Of Adverse Cutaneous Drug Reactions – A Pharmacovigilance study. 48th Brazilian Congress of Pharmacology and Experimental Therapeutics and the 21st Latin American Congress of Pharmacology (SBFTE) held in Foz do Iguacu, Paraná, Brazil, from October 04 to 07.
- 2018.** Hernández Caffot MS, Martínez F, Montrull H, Moya M, Brizuela N. Detección de Reacciones Adversas a Medicamentos. 1º Reunión Conjunta, 5<sup>ta</sup> Reunión Internacional de Ciencias Farmacéuticas (RICiFa), 50º Reunión Anual de la Sociedad Argentina de Farmacología Experimental (SAFE). San Luis - Argentina