

UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA
Sede Regional Rosario



FACULTAD DE MEDICINA y CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

**TRABAJO FINAL DE CARRERA PARA
OPTAR AL TÍTULO DE MÉDICO**

***Título: Prevalencia de Reacciones en Piel Provocadas
por Medicamentos Cardiológicos***

AUTORA

María Angélica Savino

TUTORA: Dra. Mónica Recarte

Rosario, Diciembre de 2008

Índice

Resumen.....	3
Introducción.....	5
Marco teórico.....	7
Hipótesis- Objetivos.....	19
Material y Métodos.....	20
Resultados.....	22
Discusión.....	32
Conclusiones.....	34
Bibliografía.....	35
Anexo.....	39

Resumen

El presente estudio es de tipo analítico observacional, se realizó en base a datos obtenidos mediante encuestas realizadas a pacientes del servicio de Cardiología y Dermatología del Hospital Intendente Carrasco y del Sanatorio De La Mujer en la ciudad de Rosario, durante el período de tiempo comprendido entre enero y mayo de 2008. (Ver anexo).

Fueron encuestados 152 pacientes, de los cuales todos estaban realizando tratamiento con medicamentos cardiológicos de diferentes grupos, tales como: Bloqueantes de los receptores beta, bloqueantes de los receptores alfa adrenérgicos, Bloqueantes de los canales de calcio, Bloqueantes de los receptores de angiotensina, Bloqueantes ganglionares, Bloqueantes postganglionares, Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, Diuréticos, Inhibidores del sistema simpático central, Vasodilatadores y Antiarrítmicos.

Con el objetivo de conocer la prevalencia de reacciones en piel provocadas por dichos medicamentos, tipo de reacción más frecuente provocado por estos, si existen diferencias en las prevalencias entre sexo y edad. Si existe alguna relación con el tiempo de exposición a estos.

Evaluar si el paciente ante una reacción en piel consultó al dermatólogo y si éste lo trató, de qué forma lo hizo, si se relaciona con lo citado en los textos.

Evaluar si la incidencia varía entre medicamentos genéricos y medicamentos de marca conocidos.

Se llegó a las siguientes conclusiones:

- La prevalencia de reacciones en piel provocadas por medicamentos cardiológicos es de 6/152. Es decir un 3,9%.

- El tiempo medio de exposición de los medicamentos Beta bloqueantes y Antiarrítmicos es diferente para los pacientes con reacción en piel, que para los pacientes sin reacción.
- Los 6 pacientes que presentaron reacciones en piel, consultaron al dermatólogo y en todos los casos fueron tratados.
- 5 de estos pacientes, fueron diagnosticados en el consultorio de Dermatología del Hospital Carrasco y 1 en consultorio del Sanatorio de La Mujer.
- Ningún paciente fue diagnosticado en consultorio de Cardiología de las dos instituciones.
- Las reacciones en piel de 5 de los pacientes fueron provocadas por medicamentos genéricos, y solo uno por medicamentos de marca comercial.
- La edad promedio de los pacientes que presentaron reacciones en piel es de 59,33 +- 7,916 años. Siendo de ellos el 66,7 % de sexo femenino y el 33, 3% de sexo masculino.

Introducción

Las reacciones cutáneas por efectos adversos a medicamentos son frecuentes y universalmente mencionadas. Constituyen un grupo de procesos que están en constante revisión, con innovaciones cotidianas.

El número de casos está aumentando continuamente como consecuencia de una mayor cantidad de medicamentos disponibles y de la mayor longevidad de la población. Por lo tanto, es necesario sensibilizar a la sociedad de que los medicamentos, diseñados y fabricados para curar enfermedades; en algunas ocasiones pueden también provocarlas.

Cuando ello ocurre, la piel es el órgano más frecuentemente implicado y su expresividad cutánea se está incesantemente enriqueciendo con la descripción de nuevos cuadros. Por ello, las reacciones cutáneas adversas por medicamentos constituyen un motivo de consulta frecuente en dermatología.

Es conocido cómo, de manera general, cualquier medicamento puede ocasionar una diversidad de cuadros clínicos, y al contrario un mismo tipo de reacción cutánea puede ser ocasionada por numerosos medicamentos.¹

Las reacciones varían desde una erupción, molesta pero trivial, hasta cuadros poco frecuentes, algunos con riesgo serio para la vida. Pueden estar limitadas sólo a la piel, presentándose como simples exantemas morbiliformes o urticarias; o pueden ser parte de una reacción sistémica de mayor trascendencia, como un shock anafiláctico, eritrodermias, vasculitis o necrólisis epidérmica tóxica.²

Por otra parte, no todos los posibles efectos secundarios de un medicamento pueden ser adecuadamente conocidos en los ensayos clínicos previos a su comercialización. Ellos no pueden identificar aquellas reacciones que se presentan con muy escasa frecuencia o que aparecen después de un periodo prolongado de administración del medicamento, ni tampoco todas las interacciones medicamentosas.

Por todo esto, al ser la hipertensión arterial uno de los problemas de salud más importantes y al ser uno de los principales factores de riesgo para las enfermedades cardiovasculares, muchos pacientes se encuentran bajo tratamiento con medicamentos cardiológicos. Son muy numerosos estos medicamentos y ampliamente utilizados, por lo que es frecuente que provoquen reacciones adversas en piel y otros tipos de reacciones.

Los grupos farmacológicos utilizados son:³

- Bloqueantes de los canales de calcio.
- Beta bloqueantes.
- Alfa bloqueantes.
- Bloqueantes de los receptores de angiotensina II.
- Bloqueantes ganglionares.
- Bloqueantes postganglionares.
- Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.
- Vasodilatadores.
- Diuréticos.
- Inhibidores del sistema simpático central.
- Antiarrítmicos.

Marco teórico

Las “*farmacodermias*”, son aquellas reacciones adversas que se expresan fundamentalmente a nivel de la piel, las mucosas, o las faneras.

Una reacción adversa a drogas, es todo efecto no intentado o no deseado, resultante de la administración de una droga con fines de diagnóstico, profilaxis o tratamiento.⁴

Factores predisponentes: existe una serie de factores predisponentes, que hacen que determinados individuos sean más propensos para el desarrollo de reacciones adversas a medicamentos. Entre estos factores se encuentran:^{5,6,7}

- *Genéticos*
- *Edad*
- *Sexo*
- *Enfermedad de base*
- *Dosis y medicamento administrado*
- *Número de medicamentos*
- *Historia previa de reacción adversa a medicamentos.*
- *Factores ambientales*

Patogénesis de las reacciones cutáneas medicamentosas

Dado que las manifestaciones cutáneas representan una parte importante de las reacciones adversas a medicamentos (RAM) y que obviamente son fácilmente visibles, el enfermo es frecuentemente etiquetado como “alérgico” a un medicamento real o supuesto.⁸ Ésta designación no discrimina entre los mecanismos por los que pueden aparecer las RAM.

La gran mayoría de los autores distinguen dos grupos, llamados grupo A o relacionados con la dosis y grupo B o no relacionado con la dosis.⁹

Algunos autores describen otros dos tipos de reacciones, llamados C y D, y otros incluyen grupos adicionales: tipo E y tipo F.¹⁰

Reacciones tipo A o relacionadas con la dosis

Aproximadamente el 80% de las RAM son dosis dependientes y previsibles en base a la farmacología del medicamento.¹¹ Dentro de ellas se distinguen varios mecanismos:

- **Toxicidad o sobredosis**

Ocurren por un error de fabricación, prescripción o administración excesiva y deliberada por parte del sujeto con fines autolíticos o criminales. Generalmente se manifiesta como una exageración de los efectos farmacológicos del medicamento. Puede ocurrir una sobredosificación relativa cuando se administra una dosis normal de un fármaco a un paciente que tiene una absorción aumentada o una eliminación disminuida.¹²

- **Efectos secundarios**

Son los que ocurren como parte inevitable de la acción farmacológica del medicamento, pero no constituyen el objetivo primario del tratamiento. Requieren por lo tanto una evaluación de la relación riesgo-beneficio del tratamiento en cuestión.

- **Efectos colaterales**

Alteraciones en el balance ecológico. Son debidas a la alteración de la flora normal de la piel y de las mucosas como consecuencia del empleo de un medicamento.¹³

- **Reacción de Jarisch-Herxheimer**

Es una reacción cutánea aguda que aparece al tratar una enfermedad infecciosa con un medicamento antimicrobiano potente. Se ha atribuido a la pronta destrucción de microorganismos provocada por el tratamiento que conduce a la liberación de sustancias

tóxicas, las cuales inducen la aparición de un exantema o bien potencian cualquiera preexistente.¹⁴

- **Exacerbación de enfermedades**

Determinados medicamentos son capaces de inducir o exacerbar una enfermedad latente o manifiesta. Esto es lo que ocurre en los pacientes con psoriasis.¹⁵

- **Interacciones medicamentosas**

Se definen como un acontecimiento farmacológico no deseado e imprevisible producido por la administración simultánea de medicamentos con diferentes mecanismos de acción y que no se produce cuando los medicamentos son administrados de manera aislada. Las reacciones cutáneas medicamentosas son más frecuentes, por tanto, en los individuos polimedcados.¹⁶

Reacciones tipo B o no relacionadas con la dosis

Son raras y no pueden predecirse aún conociendo las propiedades farmacológicas del medicamento. Dentro de estas reacciones se incluyen:

- **Idiosincrasias metabólicas**

Las RAM pueden tener una base metabólica, apareciendo como consecuencia de una respuesta anormal al fármaco por alteraciones enzimáticas hereditarias. Parece probable que metabolitos del medicamento, más que el propio medicamento, sean los responsables de la RAM.¹⁷⁻¹⁸

- **Activación no inmunológica de las vías efectoras**

Algunas RAM simulan reacciones alérgicas, pero no son dependientes de mecanismos inmunológicos, por lo que son llamadas pseudoalérgicas. Se han postulado muchos mecanismos patogénicos. Hay fármacos que son capaces de liberar directamente mediadores solubles de los mastocitos y basófilos, ocasionando urticaria, angioedema y anafilaxia.¹⁹ También se pueden producir alteraciones en los

mediadores como en los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, que alteran el mecanismo de la quinina y ocasionan clínicamente, angioedema.

- **Reacciones inmunológicas**

Las reacciones cutáneas medicamentosas inmunológicas son mucho menos numerosas que las no inmunológicas.¹⁹ Existen múltiples factores que interactúan para desarrollar la capacidad de un fármaco para provocar una respuesta inmune, y en ellos intervienen tanto las características moleculares y la vía de administración del fármaco como las variaciones individuales de los pacientes.

Reacciones de tipo C o crónicas

Se asocian con la administración prolongada de medicamentos y en ellas se recogen aquellas alteraciones poco frecuentes pero que son de esperar en los casos de administración de dosis altas de un fármaco o de dosis normales durante mucho tiempo.

- **Dosis acumulada**

Ocurre por la administración de un fármaco durante un período prolongado de tiempo. Los síntomas cutáneos aparecen lentamente, a veces mucho tiempo después de iniciar la administración del fármaco. Se producen como consecuencia del depósito del fármaco, de manera selectiva o no, en la piel, donde interactúa con los sistemas enzimáticos.²⁰

Reacciones de tipo D o retardadas

Las reacciones retardadas son infrecuentes, generalmente dosis-dependientes y aparecen o se hacen evidentes después de un tiempo de utilización del fármaco. Dentro de estas reacciones se incluyen:

- **Carcinogénesis**

Como ejemplos podemos citar el aumento del riesgo en el padecimiento de linfomas en relación con el uso de inmunosupresores como azatioprina o ciclosporina.

- **Teratogenia**

Riesgo de desarrollar malformaciones fetales, inducidas por medicamentos durante la organogénesis, es decir entre la tercera y décima semanas de gestación.

Reacciones de tipo E

Este tipo de reacciones son las que aparecen tiempo después de de la suspensión del medicamento con el que se las relaciona. Son poco frecuentes y no están reconocidas en todas las clasificaciones de las RAM.

Reacciones de tipo F

Recogen aquellos casos en los cuales se producen fracasos inesperados del tratamiento. Son dosis dependientes. Estas reacciones están generalmente favorecidas por interacciones medicamentosas en pacientes que toman muchos fármacos, en los cuales hay que tener en cuenta los problemas de absorción y excreción y las reacciones antagónicas y sinérgicas.²¹

Reacciones en piel provocadas por fármacos cardiológicos

- **Bloqueantes de los canales de calcio:**

Dentro de este grupo los principales representantes son: diltiacem, verapamil, nifedipina, amlodipina, etc. Estos fármacos, inhiben selectivamente los canales de calcio, disminuyendo así la concentración intracelular de dicho elemento. De este modo,

realizan un efecto vasodilatador, disminuyen la contractilidad, frecuencia, y conducción cardíaca.

Las reacciones adversas en piel oscilan desde simples exantemas hasta intensas reacciones, y pueden dividirse en:

Específicas	Inespecíficas
Angioedema	Exantemas eritematosos
Eritema nudoso	Exantemas maculopapulosos
Síndrome de Sweet	Erupciones urticariformes
Pustulosis exantemática aguda generalizada	Dermatitis exfoliativa
Eritema multiforme	Erupciones psoriasiformes
Lupus eritematoso	Eritrodermia
Eritromelalagia	Fotosensibilidad
Telangiectasias faciales	Vasculitis
Pénfigo foliáceo	Púrpura no trombocitopénica
Síndrome de hipersensibilidad	Alopecia
Exantema fijo medicamentoso	Hiperplasia gingival
Síndrome de Stevens Jonson	Prurito
Necrolisis epidérmica tóxica	

La incidencia de efectos adversos cutáneos se estima aproximadamente en el 1% de pacientes que toman estos fármacos, con una edad media de 65 años, siendo más numerosos en mujeres, quizás debido a las diferencias entre ambos sexos en cuanto a las características farmacocinéticas y/o farmacodinámicas del medicamento.²²

- **Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA)**

Los IECA se encuentran entre los fármacos más prescritos para el tratamiento de la hipertensión y para la insuficiencia cardiaca. Los principales dentro de este grupo son; enalapril, captopril, lisinopril, etc.

Su acción es la inhibición del paso de la angiotensina I a la angiotensina II, lo que ocasiona disminución de la secreción de aldosterona y aumento de los niveles de prostaglandinas vasodilatadores.

Las principales reacciones adversas cutáneas son:²²

Angioedema	Ptíriasis rosada-like	Eritema multiforme
Urticaria	Exantema eritemato-papulo.	Vasculitis
Erupciones ampollosas (Pénfigo)	Dermatitis exfoliativa	Fotosensibilidad
Erupciones liquenoides	Erupciones psoriasiformes	Xerostomía
Alopecia	Onicolisis	Prurito

Las tres reacciones cutáneas más frecuentes son, angioedema con edema lingual y facial, urticaria, y exantema maculo papuloso eritematoso, se dan en un 1 a 4% de los pacientes.²³

- **Bloqueantes de los receptores de angiotensina (ARAI)**

Actúan bloqueando los receptores de angiotensina II, los representantes de este grupo son; losartán, valsartán, candesartan, irbesartan, etc. Se utilizan para el tratamiento de la hipertensión e insuficiencia cardiaca, con menor incidencia de efectos adversos que los IECA.²⁴

Las principales reacciones en piel son:

Angioedema	Fotosensibilidad
Vasculitis leucocitoblástica	Infiltrados linfoides

- **Vasodilatadores**

Disminuyen la presión arterial, mediante la disminución de la resistencia periférica, por acción directa sobre la musculatura de los vasos.

A este grupo pertenecen, hidralacina, minoxidil, diazóxido y nitroprusiato de sodio.

Las reacciones en piel que pueden provocar son: ²⁵⁻²⁶

Sdme. Simil LES	Eritema multiforme
Sdme de toxicidad aguda	Fotosensibilidad
Hipertrichosis (minoxidil)	Erupciones liquenoides

- **Bloqueantes de receptores beta adrenérgicos**

Son medicamentos de uso muy extendido en el tratamiento de los desórdenes cardiovasculares incluyendo, hipertensión arterial, arritmias y cardiopatía isquémica.

Pertenecen a este grupo: acebutolol, atenolol, labetalol, esmolol, propanolol, metoprolol, oxprenolol, practolol, pindolol, timolol, etc. ²⁷⁻²⁸

Las reacciones que provocan en piel son:

Sdme. Simil LES	Dermatitis periorcular	Hiperqueratosis palmo-plantar
Erupciones cutáneas psoriasiformes	Erupciones liquenoides ampollas	Hiperpigmentación

Necrosis cutánea	Erupciones eccematosas	Dermatitis exfoliativa
Vasculitis	Efluvio telógeno	Necrolisis epidermica toxica
Pseudolinfoma	Necrosis cutánea periférica asociada a fenómeno de Raynaud	Eritema multiforme
Queiloestomatitis con ulcera de labios	Pigmentación de uñas	

- **Bloqueantes de los receptores alfa adrenérgicos**

Son útiles en la HTA, ya que producen vasodilatación periférica. Los más utilizados son: prazocin, doxazocina, fentolamina, fenoxibenzamina. Las reacciones cutáneas son raras y consisten en:²⁹

Exantema maculo-papular
Xerostomía

- **Inhibidores del sistema simpático central**

Producen vasodilatación arterial y venosa, por lo que disminuye la presión arterial.³⁰ No son utilizados de primera línea para el tratamiento de la HTA. Pertenecen a este grupo: clonidina, metildopa, monoxidina, etc.

Sdme simil LES	Dermatitis de contacto
Penfigoide cicatricial	Exantema maculo-papular
Pseudolinfoma	Xerostomía

- **Bloqueantes ganglionares**

La principal indicación de estos fármacos es la crisis hipertensiva, especialmente, la que acompaña a la disección aórtica. El representante de este grupo es el trimetafán.³¹ Las principales reacciones en piel que provocan son:

Sequedad bucal	Exantema cutáneo
Anhidrosis	

- **Bloqueantes postganglionares**

Actualmente son poco utilizados, el principal de este grupo es la guanetidina y las reacciones en piel son raras; consisten en:

Erupciones por hipersensibilidad	Poliarteritis nudosa
Alopecia	

- **Diuréticos**

Son utilizados para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca y junto a otros para el tratamiento de la HTA.

Estos fármacos aumentan la diuresis, inhibiendo la reabsorción renal de agua y electrolitos. Dentro de estos tenemos diferentes grupos:

- **Diuréticos tiazidas:** actúan a nivel del túbulo distal y son; la hidroclorotiazida y la clortalidona los más utilizados.³²⁻³³

Las reacciones que pueden provocar son:

Fotosensibilidad	Erupción morbiliforme	Dermatitis liquenoide	Eritema multiforme
Sdme. Simil LES	Lesiones vesiculo-ampollosas	Vasculitis leucocitoclástica	Necrólisis epidérmica tóxica

- **Diuréticos ahorradores de potasio:** actúan a nivel del túbulo colector cortical. Dentro de este grupo están: espironolactona, triamtereno y amilorída. Las reacciones que pueden provocar son:

Dermatitis fotoalérgica	Sdme. simil LES	Dermatitis de contacto
Penfigoide ampollloso	Erupción liquenoide	Hirsutismo
Eritema inespecífico	Exantema purpurico petequial	Xerostomía

-**Diuréticos de Asa:** actúan a nivel del asa de Henle. Pertenecen a este grupo; furosemida, ácido etacrínico, bumetanida.

Las reacciones que pueden provocar son:

Exantema	Angeítis necrotizante	Eritema multiforme
Urticaria	Reacción liquenoide	Pustulosis

		generalizada
Púrpura	Dermatitis eczematosa exfoliativa generalizada	Epidermolisis ampollosa
Fotosensibilidad	Penfigoide ampoloso	Pseudolinfoma cutáneo

- **Antiarrítmicos**

Estos fármacos se dividen en cuatro grupos: ³

- **Clase I:** se unen a los canales de sodio e impiden la entrada del mismo en la fase 0, enlenteciendo la conducción auriculoventricular.

A: Duración intermedia. Quinidina, Procainamida; estas pueden producir un “Síndrome Simil LES”.⁴

B: Duración breve: Lidocaina, Fenitoína, Tocainamida.

C: Duración prolongada: Flecainamida, Propafenona.

- **Clase II:** bloqueantes de los receptores beta adrenérgicos (ya fueron descritos).

- **Clase III:** Alargan la duración del potencial de acción y la repolarización. Bretillo, Amiodarona; esta última puede producir como reacción adversa en piel “fotosensibilidad” en áreas fotoexpuestas. ⁴

- **Clase IV:** Antagonistas de los canales de calcio (ya fueron descritos).

Hipótesis

“Los fármacos cardiológicos provocan reacciones en piel.”

Objetivos

- Conocer la prevalencia de reacciones en piel provocadas por medicamentos cardiológicos.
- Conocer el tipo de reacción en piel más frecuente provocado por dichos medicamentos.
- Analizar si la reacción en piel fue provocada por una interacción con otros medicamentos que tome el paciente.
- Analizar si existen diferencias en las prevalencias de RAM entre sexo y edad.
- Interpretar si existe alguna relación con el tiempo de exposición a dicho medicamento.
- Evaluar si el paciente ante una reacción en piel consultó al dermatólogo.
- Conocer si al consultar al dermatólogo, éste lo trató y cómo lo trató.
- Investigar si se relaciona con lo citado en los textos.
- Evaluar si la incidencia varía entre medicamentos genéricos y medicamentos de laboratorios reconocidos.

Material y Método

El presente estudio es de tipo analítico observacional, se realizó en base a datos obtenidos mediante encuestas realizadas a pacientes del servicio de Cardiología y Dermatología del Hospital Intendente Carrasco y en Sanatorio De La Mujer en la ciudad de Rosario, durante el período de tiempo comprendido entre enero y mayo de 2008.

El total de los pacientes es de 152, de los cuales 62 fueron encuestados en el Sanatorio De La Mujer y 90 en el Hospital I. Carrasco. Se les preguntó si estaban medicados con algún medicamento cardiológico, tiempo que hace que lo toman, que otro medicamento consumían, si tuvieron reacción en piel, si fueron al dermatólogo frente a la reacción y como los trató este. (Ver anexo)

Del total de los pacientes que presentaron reacciones en piel, dos de ellos fueron diagnosticados mediante observación clínica y estudio histológico de la lesión y cuatro de ellos mediante observación clínica exclusiva.

Para el análisis estadístico se utilizaron los siguientes programas:

- Microsoft Office Excel 2003
- SPSS versión 11.5
- EpiInfo versión 6

Se utilizaron los siguientes test:

- Prueba de la probabilidad exacta de Fisher
- Test No-Paramétrico U de Mann-Whitney

Para todos los test utilizamos un nivel de significación del 5% ($\alpha=0,05$).

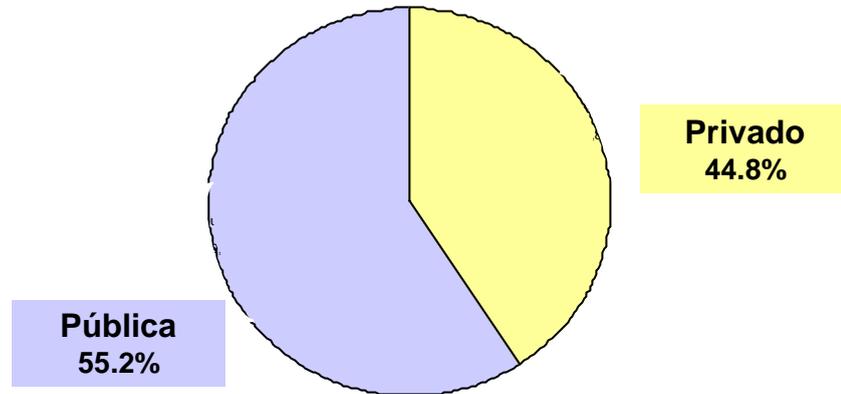
Las variables utilizadas fueron:

- Edad
- Sexo: femenino o masculino.
- Medicamento cardiológico que toma: genérico o de marca.
- Institución: privada o pública.
- Tiempo desde que toma cada medicamento.
- Tipo de reacción en piel provocada.
- Interacción con otros medicamentos que tome el paciente: presente o ausente.

Resultados

Gráfico n° 1

Institución en la que se realizó la encuesta



Privada: frecuencia, 62. **Pública**: frecuencia, 90.

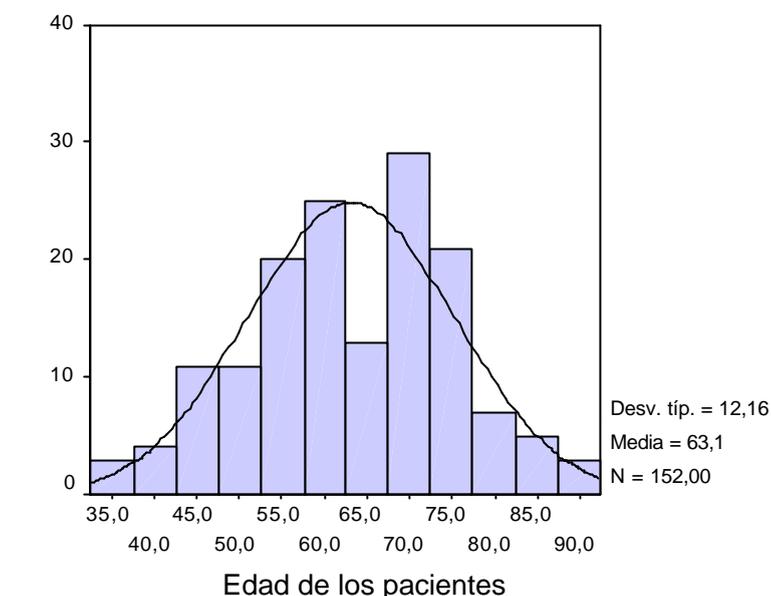
Tabla n° 1

Sexo del total de los pacientes encuestados

	Frecuencia	%
Masculino	61	40,1
Femenino	91	59,9
Total	152	100

Gráfico n° 2

Distribución de las edades de los pacientes



Mínimo: 34

Máximo: 90

La edad promedio de los pacientes que presentaron reacción en piel fue de 59,3 \pm 7,9; con un rango de variación entre 53 y 75 años.

Tabla n°2

Frecuencia de patologías cardíacas del total de los pacientes encuestados

Patología Cardíaca	Frecuencia	%
Hipertensión	128	84,2
Cardiopatía Isquémica	8	5,3
Insuficiencia Cardíaca Congestiva	23	15,1
Arritmia	23	15,1

El 84,2 % de los pacientes tiene hipertensión, el 5,3% cardiopatía isquémica, un 15,1% insuficiencia cardíaca congestiva y un 15,1% arritmia.

Tabla n°3

Porcentajes de los que toman medicamentos y promedio de años que los consume

Medicamentos Cardiológicos	Toma		Promedio de años que lo toma
	si	no	
IECA	57,2% (87)	42,8% (65)	8,43 ± 6,54
ARA II	10,5 % (16)	89,5% (136)	8,65 ± 8,49
Beta bloqueantes	55,3% (84)	44,7% (68)	8,47 ± 4,93
Bloqueantes canal de CA	25 % (38)	75% (114)	6,88 ± 4,95
Vasodilatadores	2% (3)	98% (149)	5 ± 5
Diuréticos	31,6% (48)	68,4 % (104)	7,41 ± 5,43
Inhib. del Sist. Simpático central	0,7% (1)	99,3% (151)	0,5
Antiarrítmicos	1,3 % (2)	98,7% (150)	2,5 ± 2,12
Otros medicamentos	55,3% (84)	44,7% (68)	6,24 ± 5,34

Ningún paciente consumía Alfa bloqueantes, Bloqueantes ganglionares, ni Boloqueantes postganglionares.

Tabla n°4

Medicamentos y frecuencias con la que los consumen, discriminado según si toma genérico o comercial.

Medicamentos Cardiológicos	Toma el medicamento		
	Si		No
	Marca Comercial	Genérico	
IECA	19 (12,5%)	68 (44,7%)	65 (42,8%)
ARA II	10 (6,6%)	6 (3,9%)	136 (89,5%)
Beta Bloqueantes	39 (25,7%)	45 (29,6%)	68 (44,7)
Bloqueantes canal de ca	13 (8,6%)	25 (16,4%)	114 (75%)
Vasodilatadores	3 (2%)	0 (0%)	149 (98%)
Diuréticos	13 (8,6%)	35 (23%)	104 (68,4%)
Inhib. Del Sist. Simpático central	1 (0,7%)	0 (0%)	151 (99,3%)
Antiarrítmicos	0 (0%)	2 (1,3%)	150 (98,7%)

Tabla n° 5

Pacientes que presentaron reacción en piel por medicamentos cardiológicos

	Con reacción (n=6)	Sin reacción (n=146)	p*
IECA	5	82	0,187
Beta Bloqueantes	1	83	0,065
Diuréticos	1	47	0,382
Otros medicamentos	1	83	0,063
Bloq canal calcio	2	36	0,464
Antiarrítmicos	1	1	0,077

* En todos los casos se calculo la prueba de la probabilidad exacta de Fisher obteniendo un valor de p-asociado estadísticamente no significativo comparado con un nivel de significación $\alpha=0,05$.

Tabla n° 6

Pacientes que presentaron reacción en piel, tipo de reacción, patología cardiaca que presentan y medicamento responsable.

Paciente	Reacción en piel	Patología Cardíaca		Medicamentos	
1	Pénfigo	HTA	-----	IECA gen	-----
2	Pénfigo	HTA	-----	IECA gen	Bloq canal ca genérico.
3	Melanodermia	HTA	Arritmia	IECA gen	Antiarrítmico genérico.
4	Exantema eritemato-papuloso	HTA	-----	IECA gen	Beta Bloq gen
5	Exantema eritemato-papuloso	HTA	DBT	IECA gen	Otros medicamentos
6	Fotosensibilidad	HTA	-----	Bloq canal ca comercial	Diuréticos comercial

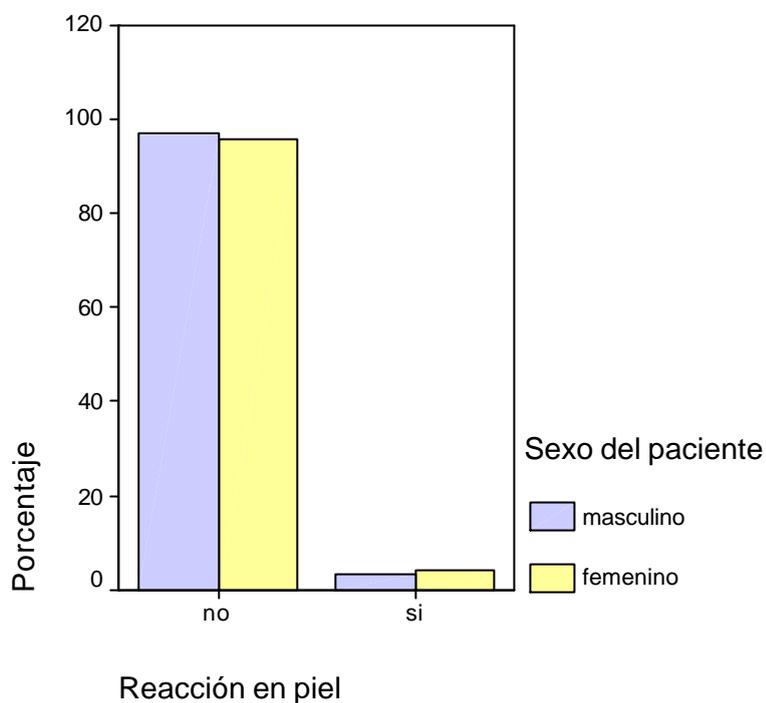
4 de los pacientes presentaron reacciones en piel por IECA, de los cuales 2 presentaron pénfigo y los otros 2, exantema eritemato-papuloso.

1 paciente tuvo reacción en piel provocada por un antiarrítmico (amiodarona), la cual le provoco, melanodermia.

1 paciente desarrollo, fotosensibilidad por diuréticos, del grupo tiazida.

Gráfico n°3

Reacción en piel y sexo de los pacientes



De los pacientes de sexo masculino el 96,7% (59) no tuvo reacción en piel y el 3,3% (2) si tuvo reacción en piel.

De los pacientes de sexo femenino el 95,6 % (87) no tuvo reacción en piel y el 4,4% (4) si tuvo reacción en piel.

Los 6 pacientes con reacción en piel, consultaron al dermatólogo y en todos los casos fueron tratados.

Gráfico n°4

Reacción en piel y consulta al dermatólogo

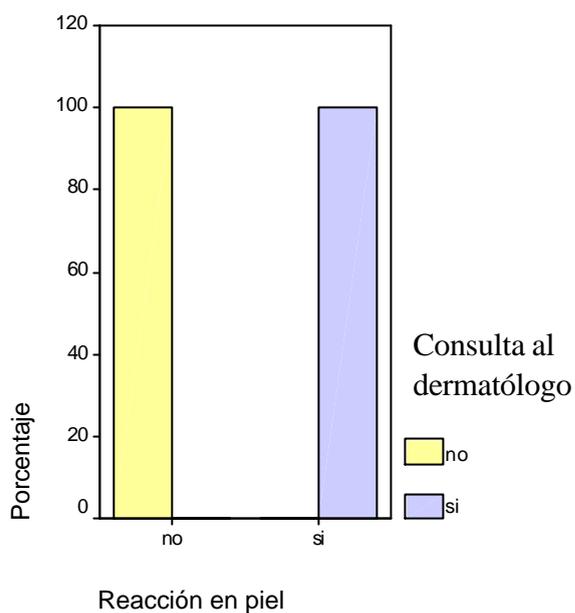


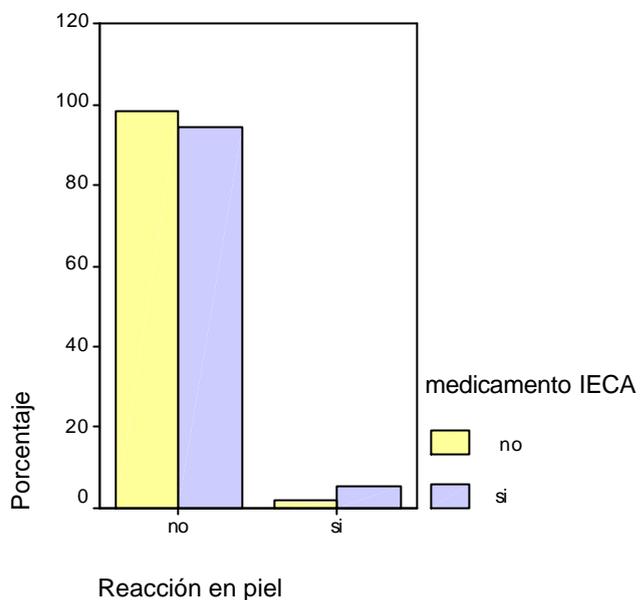
Tabla n°7

Tratamiento de pacientes que tuvieron reacciones en piel

Paciente	Tratamiento	Se trató con
1	Suspendió medicación.	
2	Suspendió medicación.	
3	Suspendió medicación.	fotoprotector y antihistamínicos
4	No suspendió	hidroxicina
5	No suspendió	hidroxicina y crema betametasona
6	Suspendió medicación.	fotoprotector y antihistamínicos

Gráfico n° 5

IECA y reacción en piel

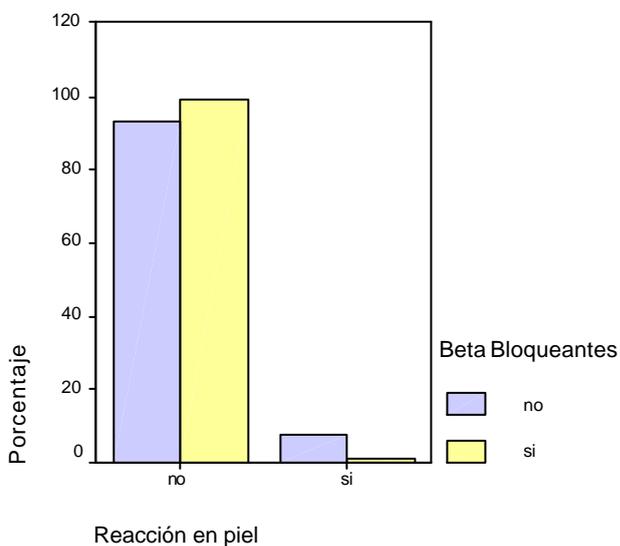


De los pacientes que no toman IECA, no tuvieron reacción en piel el 98,5% (64) y si tuvieron el 1,5% (1).

De los pacientes que toman IECA, no tuvieron reacción en piel el 94,3% (82) y si tuvieron reacción en piel el 5,7% (5).

Gráfico n° 6

Betabloqueante y la reacción en piel



De los pacientes que no toman betabloqueantes, no tuvieron reacción en piel el 92,6 % (63) y si tuvieron reacción el 7,4% (5).

De los pacientes que toman betabloqueantes, no tuvieron reacción en piel el 98,8 % (83) y si tuvieron reacción 3,9 % (1).

Tabla n° 8

Relación con el tiempo de exposición de los medicamentos para todos los pacientes encuestados, separados en reacción y no reacción

Se agregaron los tiempos promedio \pm desvíos estándar de los dos grupos (con y sin reacción) para cada medicamento

Medicamentos	Con reacción (n=6)	Sin reacción (n=146)	p-asociado*
IECA	4,17 \pm 2,78	4,85 \pm 6,58	0,541
ARA II	0	0,94 \pm 3,84	0,394
Beta bloqueantes	0,5 \pm 1,22	3,70 \pm 4,92	0,055**
Bloqueantes canal de Calcio	1 \pm 2	1,75 \pm 3,92	0,813
Vasodilatadores	0	0,10 \pm 0,923	0,774
Diuréticos	0,167 \pm 0,41	2,43 \pm 4,67	0,318
Inhib. del Sist. Simpático central	0	0,003 \pm 0,04	0,839
Antiarrítmicos	0,17 \pm 0,41	0,03 \pm 0,331	0,001**
Otros medicamentos	1,33 \pm 3,27	3,54 \pm 5,08	0,12

* En todos los casos se calculó la prueba U de Mann Whitney.

**Estos resultados son estadísticamente significativos, por lo que se puede concluir que el tiempo medio de exposición de los medicamentos beta bloqueantes y para los

antiarrítmicos es distinto para los pacientes con reacción que para los pacientes sin reacción en piel.

Para el resto de los resultados no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

Discusión

En un trabajo realizado en el Nordeste de Argentina ³⁴ se examinaron 1558 reportes de farmacovigilancia y se detectaron 410 casos de reacciones en piel provocadas por medicamentos en general. Dentro de estos medicamentos, los del grupo cardiológico, ocuparon el 8%, como responsables de dichas reacciones.

Mientras que en nuestro trabajo fueron encuestados 152 pacientes, que consumían medicamentos cardiológicos, de los cuales 6 presentaron reacciones en piel, provocadas por los mismos; es decir el 3,9%.

En un trabajo realizado en Copenhagen,³⁵ de 2367 pacientes que estaban medicados con fármacos cardiológicos, el 3% presentó algún tipo de reacción en piel, por lo que consultaron al dermatólogo. No hubo diferencia significativa entre la prevalencia entre el sexo femenino y masculino.

Mientras que en nuestro trabajo de los 152 pacientes encuestados que tomaban medicamentos cardiológicos, el 3,9% presentó reacción en piel por lo que consultó al dermatólogo. El 66,7 % de sexo femenino y el 33,3% de sexo masculino.

En otro estudio realizado en Ottawa ³⁶; fueron detectados 100 pacientes con reacciones en piel por medicamentos en general; de los cuales 9 de ellos fueron por medicamentos cardiológicos, específicamente por “Diuréticos”.

En nuestro trabajo, de los 6 pacientes con reacción en piel; solo 1 fue por Diuréticos.

En la literatura ¹ figura que los Diuréticos, son responsables del 10-60 % de las reacciones en piel, siendo los más frecuentes los que pertenecen al grupo tiazida y provocando fotosensibilidad y dermatitis fototóxicas, en la mayoría de los casos. Estas pueden desarrollarse entre 5 meses a 5 años luego del inicio de la toma del medicamento.

Nosotros encontramos que un paciente presentó “fotosensibilidad” por Diuréticos del grupo tiazida, el cual hacía 1 año que estaba tomando dicho medicamento.

Según la literatura,¹ los IECA son responsables de provocar reacciones en piel en un 2-12 %. Dentro de ellas, las más frecuentes descritas son angioedema y urticaria, le siguen en frecuencia las erupciones ampollares (pénfigo) y exantemas diversos.

Nosotros, evaluamos a 4 pacientes que presentaron reacciones en piel, provocadas por IECA. De los cuales 2, tuvieron pénfigo y los otros 2, exantema eritemato-papuloso.

En la literatura está descrito que la Amiodarona (antiarrítmico), puede provocar una coloración grisácea en las áreas de piel fotoexpuestas “melanodermia”.³⁷

En otro texto³⁸ está descrito que la Amiodarona, es responsable de producir “melanodermia” en un 1-7 % de los pacientes que la consumen.

En nuestro trabajo, de los 152 pacientes encuestados solo dos estaban medicados con Amiodarona, y uno de ellos presentó “melanodermia”.

Debido a que no se encontraron demasiados trabajos similares, para compararlos con nuestro trabajo, no nos extendimos más en la discusión.

Nuestra opinión con respecto a los resultados que obtuvimos, fue que nos llamó la atención que todos los pacientes que presentaron reacciones en piel, fueron diagnosticados únicamente por dermatólogos.

Conclusiones

- La prevalencia de reacciones en piel provocadas por medicamentos cardiológicos es de $6/152 = 3,9\%$.
- El tiempo medio de exposición de los medicamentos Beta bloqueantes y Antiarrítmicos es diferente para los pacientes con reacción en piel, que para los pacientes sin reacción, siendo este menor.
- Los 6 pacientes que presentaron reacciones en piel, consultaron al dermatólogo y en todos los casos fueron tratados.
- 5 de estos pacientes, fueron diagnosticados en el consultorio de Dermatología del Hospital Carrasco y 1 en consultorio del Sanatorio de La Mujer.
- Ningún paciente fue diagnosticado en consultorio de Cardiología de ninguna de las dos instituciones.
- Las reacciones en piel de 5 de los pacientes fueron provocadas por medicamentos genéricos, y solo uno por medicamentos de marca comercial.
- La edad promedio de los pacientes que presentaron reacciones en piel es de $59,33 \pm 7,916$ años. Siendo de ellos el 66,7 % de sexo femenino y el 33,3% de sexo masculino.

Bibliografía

- 1- Jesús Fernandez Herrera; Luis Requena Caballero. “Reacciones cutáneas por medicamentos antihipertensivos”. Erupciones cutáneas medicamentosas. Editorial: Signament Edicions S.L, Barcelona, noviembre 2003. 29: 257- 265.
- 2- Fernandez Bussy, RA y Porta Guardia, CA: 34. Farmacodermias en enfermedades de la piel: bases para su atención primaria. 3° ed. U.N.R Editora, Rosario, 2006.
- 3- Goodman y Gilman. “Diuréticos” “Renina y Angiotensina” “Antihipertensores” Las bases farmacológicas de la terapéutica”. 11° ed. Editorial: Mc Graw Hill. México. Buenos Aires.2006;29:767-909
- 4- Woscoff y Kaminsky. “Farmacodermias”. Orientación dermatológica en medicina interna. 2° ed. Editorial: Artes gráficas “El fénix” S.R.L. Capital Federal, Argentina, 2002.
- 5- Philips KA, Veenstra DL, Oren E, Lee JK, Sadee W. Potencial role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions. JAMA2001;286: 2270-9
- 6- Sullivan JR, Shear NH. Drug eruption and other adverse drug effects in aged skin. Clin geriatr Med 2002; 18:21-42.
- 7- Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? Am. J Clin Dermatol 2001; 2:349-51.
- 8- Svensson CK, Cowen EW, Gaspari AA. Cutaneous drug reactions. Pharmacol Rev 2001; 53:357-79.
- 9- Moore N. The role of de clinical pharmacologist in the management of adverse drug reactions. Drug Saf 2001;24:1-7.

- 10- Hunziker T, Bruppacher R, Kuenzi UP, Maibach R, Braunschweig S, Halter F, Hoigne RV. Clasificación de ADRs: a proposal for harmonization and differentiation based on the experience of the Comprehensive Hospital Drug Monitoring Bern/St. Gallen, 1974-1993. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2002;11:159-63.
- 11- Knowles SR, Uetrecht J, Shear NH. Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes. *Lancet* 2000;356:1587-91.
- 12- Meyboon RHB, Lindquist M, Egberts AC. An ABC of drug related problems. *Drug Saf* 2000;22:415-23.
- 13- Parks ET. Lesions associated with drug reaction. *Dermatol Clin* 1996;14:327-37.
- 14- Braun-Falco O, Plewig, Wolff HH, Winkelmann RK. *Dermatología: Erupciones por medicamentos*. Springer-Verlag Ibérica SA 1995;281-98.
- 15- Tsankov N, Angelova I, Kazandjieva J. Drug-induced psoriasis. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:59-65.
- 16- Lebwohl M, Gelfand JM, Tan MH. Clinically significant therapeutic interactions for the practicing dermatologist. *Adv Dermatol* 1999;14:1-26.
- 17- Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulsivant hypersensitivity síndrome. *Arch Intern Med* 1995;155:2285-90.
- 18- Harenberg J, Hoffman U, Huhle G, Winkler M, Bayerl C. Cutaneous reactions to anticoagulants. Recognition and management. *Am J Clin Dermatol* 2001;2:69-75.
- 19- Wolf CR, Smith G, Smith RL. Pharmacogenetics. *Br Med J* 2000;320:987-90.
- 20- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-9.
- 21- Anastasio GD, Cornell KO, Menser D. Drug interactions: keeping it straight. *Am Fam Phycician* 1997;56:883-8,891-4.

- 22- Wood SM, Mann RD, Rawlins MD. Angioedema and urticaria associated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Br Med J* 1987;294:91-2
- 23- Davies RO, Irvin JD, Kranch DK. Enalapril worldwide experience. *Am J med* 1984;77:23-35.
- 24- Pierard Franchimont C, Henry F, Pierard GE. Vasculite pustuleuse severe et polymorphe induite par le losartan. *Ann Dermatol Venereol* 2001;128:1040-2.
- 25- Bing RF, Russel GI, Thurston H, Swales JD. Hydrallazine in hypertension: is there a safe dose?. *Br. Med J* 1980;280:353-4.
- 26- Peluso Am, Misciali C, Vincenzi C, Tosti A. Diffuse hypertrichosis during treatment with 5% topical minoxidil. *Br. J Dermatol* 1997;136:118-20.
- 27- Hugues GR. Hypotensive agents beta blockers and drug-induced lupus. *Br. Med J* 1982;284:1358-9.
- 28- Scowen E. Beta adrenoreceptor blocking agents. *Br. Med J* 1978;1:1344-5.
- 29- Van Zwieten PA. Centrally acting antihypertensive: a renaissance of interest: mechanism and haemodynamic. *J Hypertension* 1997;15(Suppl 1):53-8.
- 30- Crivellaro MA, Bonadona P, Dama AR, Senna G, Passalacqua G. Skin reactions to clonidine: not just a local problem. *Allergol Immunopathol* 1999;27:318-9.
- 31- Husserl F, Messerli F. Adverse effects of antihypertensive drugs. *Drugs* 1981;22:188-210.
- 32- Harber LC, Lashinsky AM, Baer RL. Photosensitivity due to chlorothiazide and hydrochlorothiazide. *N Eng J Med* 1959;261:1378-81.
- 33- Hammentgen R, Lutz G, Kohler U, Nitsch J. Maculopapular exanthema during diltiazem therapy. *Dtsch Med Wochenschr* 1988;113:1283-5.
- 34- Bayol A, Corchuelo M, Valsecia C, Malgor M. "Farmacodermias en el Nordeste Argentino" 2000.

- 35- Andersen T, Kragelund C, Reibel J, Nauntofte B. University of Copenhagen.
“Oral adverse drug reactions to cardiovascular drugs”. 15(1):28-46 “2004”.
- 36- Donald C, Montgomery M, Jackson R. “One hundred consecutive patient with
drug reactions” Octubre 1968. Vol 99.
- 37- Lerner EA, Sober AI. Chemical and pharmacologic agents that cause
hyperpigmentation of the skin. *Dermatol Clin* 1988;6:327-37.
- 38- Burches E, Garcia-Verdegay F, Ferrer M, Pelaez A. “Amiodarone drug
reaction”. *Allergy* 55:1199-1200. “2000”.

Anexo

Universidad Abierta Interamericana
Facultad de ciencias médicas
Carrera: Medicina

Encuesta para realizar trabajo de investigación: “ Incidencia de reacciones en piel provocadas por fármacos cardiológicos”

Institución:

N° de H.C:

Nombre:

Edad:

Sexo: F o M

Patología cardiaca:

Que medicamentos cardiológicos toma?:

		G	M	TIEMPO: AÑOS
IECA				
ARA II				
Beta bloqueantes				
Alfa bloqueantes				
Vasodilatadores				
Diuréticos				
Inhib. del Sist. Simpático central				
Bloq. Ganglionares				
Bloq. Postganglionares				
Bloq. de canales de calcio				
Antiarrítmicos				

Que otros medicamentos toma? Y hace cuanto los toma?

Tuvo alguna reacción en piel? Cual?

Si así fue. Consulto al dermatólogo? SI O NO

Como lo trato?

