

Farmacodermias en el paciente pediátrico

Agrimbau Vazquez C^{1,4}, Carro A^{2,4}, Raiden S^{3,4}, Grees S. A.¹

Resumen

Las farmacodermias pueden manifestarse de diversas formas clínicas. La mayoría son cuadros leves, pero también pueden presentarse como cuadros graves e incluso fatales.

En este trabajo se propone un algoritmo diagnóstico destinado al médico pediatra, tendiente al reconocimiento de las diferentes formas clínicas de las farmacodermias, para permitir instaurar precozmente el tratamiento adecuado.

Palabras clave: reacción cutánea a drogas, pediatría, síndrome DRESS, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, pustulosis exantemática generalizada aguda

Summary

Pharmacodermias can manifest in various clinical forms, although in most cases they are mild, on some occasions serious and even fatal manifestations can be observed.

In the present work, a diagnostic algorithm for the pediatrician is proposed, aimed at the recognition and of the different clinical forms of pharmacodermias, to establish the appropriate treatment as early as possible.

Keywords: Cutaneous drug reaction, pediatrics, DRESS syndrome, Stevens-Johnson syndrome, Toxic epidermal necrolysis, Acute Generalized Exanthematous Pustulosis

Definición

Las farmacodermias se definen como los efectos perjudiciales o indeseados que afectan la piel, mucosas y/o anexos, luego del uso de un fármaco a dosis profiláctica, diagnóstica o terapéutica¹.

Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud estima que las farmacodermias constituyen el 15 % de los efectos adversos por fármacos. Ocurren en el 2

a 5 % de los pacientes hospitalizados y se considera que, en pacientes ambulatorios, el 12 % de los niños tratados con antibióticos presentará una reacción cutánea¹.

Etiología

Existen factores predisponentes, como: sexo femenino, enfermedades subyacentes, polimedicación, infecciones virales, antecedentes alérgicos, exposición solar, patologías renales o hepáticas y predisposición genética².

Los medicamentos involucrados más frecuentemente son: antiinflamatorios no esteroides, anticonvulsivantes (difenilhidantoína, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina) y ciertos tipos de antibióticos (sulfas, fluoroquinolonas, minociclina, macrólidos, betalactámicos). En niños, los antibióticos constituyen las drogas mayoritariamente implicadas, probablemente debido al uso indiscriminado ante cuadros infecciosos³.

Patogenia

Las farmacodermias se producen por distintos mecanismos y en base a esto se clasifican en dos tipos:

- a) Reacciones previsibles o de tipo A
Constituyen las formas más frecuentes (80 %). Se producen por la acción farmacológica del medicamento. Son dosis dependiente, suelen ser predecibles y comprenden los efectos colaterales e interacciones medicamentosas (ejemplo: mucositis por quimioterapia).
- b) Reacciones imprevisibles o de tipo B
Son menos frecuentes (10 a 15 %). No son explicables por la acción del fármaco, dependen de la susceptibilidad del paciente, no son predecibles y son dosis independiente. Pueden desencadenarse por enzimopatías, citoquinas inflamatorias, hipersensibilidad o interacción de fármacos con diferentes receptores inmunológicos^{3,4}.

Dirección Postal. Cristina Agrimbau Vazquez. Unidad Dermatología Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Montes de 40 (1270) CABA. E-mail: crisagrimbau@gmail.com

¹Unidad de Dermatología. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

²Unidad de Toxicología. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

³Servicio de Clínica Médica, CEM1. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

⁴Comité de Farmacovigilancia del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

Trabajo recibido el 12 julio 2021 y aprobado el 30 julio 2021

Cuadro clínico

Según la clasificación de Swanson et al⁵ las farmacodermias se dividen en Leves o Graves, con características propias de cada presentación (Tabla 1):

Formas Leves o No complicadas (90 a 95 % de los casos)

- Exantemas inducidos por fármacos
- Urticaria inducida por fármacos

Formas Graves o Complicadas (5 % de los casos)

- Reacción a Drogas con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos (Síndrome de Dress)
- Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis Epidérmica Tóxica (SSJ/NET)
- Shock Anafiláctico
- Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda (PEGA)

Algoritmo para el abordaje y diagnóstico de las farmacodermias

Se proponen los siguientes pasos:

a) Anamnesis

- Busca identificar la droga desencadenante, descartando causas no farmacológicas, como infecciones, síndromes paraneoplásicos o enfermedades autoinmunes.
- Se debe prestar atención a los medicamentos que con mayor frecuencia ocasionan estos cuadros, pero recordando que cualquier fármaco puede ser el responsable¹.

La anamnesis indagará acerca de:

- Todos los fármacos incorporados por el paciente en los últimos 3 meses, con fecha precisa del comienzo de su administración y de aparición de los síntomas. Esto permitirá efectuar una relación cronológica del tiempo transcurrido, dado que cada reacción adversa tiene un período de latencia característico, dato clave para su diferenciación.
- Historia de reacciones previas a medicamentos (personales y familiares).
- Existencia de comorbilidades.

b) Examen físico

Se evaluará:

- Signos de compromiso sistémico (estado general, fiebre, adenomegalias).
- Aspecto mucocutáneo, con un examen exhaustivo, para detectar manifestaciones de una farmacodermia grave (Tabla 2).

c) Diagnósticos diferenciales

Se deben considerar⁴:

- Infecciones virales y bacterianas
- Enfermedad de Kawasaki
- Síndrome de shock tóxico
- Síndrome inflamatorio multisistémico por SARS-CoV-2
- Colagenopatías
- Síndrome de hipereosinofilia
- Enfermedad injerto contra huésped

d) Estudios complementarios

Orientados a:

- Detectar compromiso sistémico subclínico en las farmacodermias severas (realizar hemograma, hepatograma, glucemia, uremia, creatininemia y orina completa).
- Valorar los diagnósticos diferenciales por serologías (parvovirus, HHV-6, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, Mycoplasma), VDRL, hemocultivos, FAN, orina completa, PCR, dosaje de ferritina, dosaje de lactato deshidrogenasa, creatinin fosfoquinasa, electrocardiograma y/o radiografía de tórax.

En la mayor parte de los pacientes, según la clínica y estudios complementarios, se debería poder distinguir el tipo de farmacodermia, para decidir el tratamiento adecuado¹.

La evaluación de causalidad se justifica para evitar que el paciente vuelva a recibir el medicamento responsable. Existen pruebas objetivas que indican la causalidad de un fármaco, como el Prick test. Cuando no sea sencillo identificar la droga o drogas sospechosas, se debe derivar a un especialista en Alergia⁶.

Es fundamental informar por escrito los medicamentos que el paciente no debe volver a recibir, ya que, en las formas graves, la reexposición medicamentosa genera su reaparición en un período breve de tiempo. En estas formas severas, los familiares de primer grado tampoco deben recibir estos fármacos (predisposición genética)⁷. Frente a la sospecha de un efecto adverso por medicamentos, se debe realizar la notificación al Sistema Nacional de Farmacovigilancia, al Efecto Central, en el Departamento de Farmacovigilancia de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnologías Médicas (ANMAT) o a los Efectores Periféricos.

Criterios de internación de las farmacodermias⁶

Los mismos son:

- Fiebre o síntomas sistémicos
- Signos de gravedad mucocutánea



Tabla 1. Clasificación y presentación de las farmacodermias

Farmacodermia	Leves	Graves Estado general
Bueno	Regular o malo Fiebre/síntomas sistémicos	No
Sí Compromiso cutáneo	Sin signos de gravedad	Con signos de gravedad Laboratorio
Sin evidencia de afección de otros órganos	Con evidencia de afección de otros órganos	

Tabla 2. Signos de gravedad mucocutánea

Ampollas	Pústulas	Lesiones en diana o blanco de tiro
Eritrodermia	Lesiones en mucosas	Edema facial
Dolor cutáneo/ardor	Lesiones purpúricas	Signo de Nikolsky

En la Tabla 3 se presentan los principales aspectos de las farmacodermias, para identificar con rapidez aquellas que revisten gravedad.

A modo de orientación, se sugiere:

- En pacientes en buen estado general, con lesiones maculopapulares eritematosas, sin lesiones cutáneas de gravedad o compromiso de mucosas, sin fiebre o signos de afectación sistémica, con valores normales de laboratorio y que hayan recibido un fármaco por primera vez 7 a 14 días antes del comienzo del cuadro, plantear como diagnóstico probable el Exantema inducido por fármacos.
- En pacientes con exantema maculopapular, lesiones pustulosas, fiebre, recuento de neutrófilos elevado y que surja de la anamnesis la administración de un fármaco 1 ó 2 días antes del comienzo del cuadro, plantear como diagnóstico probable la PEGA.
- En pacientes con exantema maculopapular, lesiones ampollares, en diana y/o purpúricas, compromiso de mucosas, signo de Nikolsky, dolor cutáneo y que por la anamnesis se registre la administración de un fármaco 1 a 3 semanas antes del cuadro, plantear como diagnóstico probable el SSJ o NET.
- En pacientes con exantema maculopapular, fiebre, edema facial, adenopatías, compromiso sistémico, afectación de uno o más órganos, anomalías hematológicas y que por

interrogatorio se refiera la administración de fármacos 2 semanas a 3 meses antes del cuadro, plantear como diagnóstico probable el Síndrome de DRESS.

Tratamiento

Ante un cuadro clínico compatible con farmacodermia, la primera medida es suspender el o los fármacos sospechosos

- Farmacodermias Leves: en general, se observa evolución favorable, con resolución clínica luego de la suspensión del fármaco. El tratamiento es sintomático con humectantes, antihistamínicos y/o corticoides tópicos.
- Farmacodermias Graves: se requiere la inmediata internación del paciente para su adecuado tratamiento⁸.

Síndrome de Dress

El paso inicial del tratamiento es suspender inmediatamente la administración de la droga causal. Los corticoides sistémicos son el tratamiento de elección. Se utiliza Meprednisona 0,5 a 2 mg/kg/día por vía oral (dosis promedio 1 mg/kg/día). Una vez logrado el control clínico y de laboratorio, la disminución de la dosis debe ser lenta, durante 6 a 12 semanas, para evitar la recurrencia de los síntomas. La dosis y duración óptima del tratamiento con corticoides sistémicos debe ser adecuada a cada paciente en particular⁹. En casos de más gravedad, puede asociarse gammaglobulina endovenosa. Por otro lado, algunos autores sugieren agregar ganciclovir, cuando exista evidencia de reactivación viral.

Tabla 3. Cuadro comparativo de las farmacodermias

Tipo de Farmacodermia	Cronología de exposición	Características clínicas	Compromiso sistémico	Laboratorio
Exantemas por fármacos	7a 14 días (1)	Erupción máculopapular eritematosa, con patrones de tipo morbiliforme, rubeoliforme o escarlatiniiforme). No compromete mucosas y no presenta lesiones cutáneas de gravedad	No	Sin alteración
Urticaria y Angioedema	Menos de 36 hs	Habones evanescentes y prurito	No	Sin alteración
Pustulosis Exantemática Aguda	Menos de 48 hs	Pústulas no foliculares, con base eritematosa, que suelen comenzar en los grandes pliegues.	Sí	Alterados
Síndrome de Dress	2 semanas a 3 meses (6)	Lesiones cutáneas, con fiebre, edema facial y linfadenopatías	Sí	Alterados
Stevens Johnson y Necrólisis Epidérmica Tóxica	7-21 días	Ampollas con lesiones en diana y/o purpúricas, erosiones, afección de las mucosas, con signo de Nikolsky. Dolor cutáneo	Sí	Alterados

Los tratamientos del Síndrome de DRESS refractario a corticoides, son la ciclosporina, ciclofosfamida, rituximab y tofacitinib⁹. Luego de una mejoría inicial, puede presentarse una recaída dentro de las 3 a 4 semanas, con reparación del exantema, fiebre y compromiso sistémico^{10,11}.

Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis Epidérmica Tóxica

El principal pilar del tratamiento es retirar la droga ofensora junto al manejo del medio interno¹². Se requiere la internación del paciente en una Unidad de Cuidados Intensivos o de Quemados, si el despegamiento epidérmico compromete áreas extensas (más del 10 % de la superficie corporal). Si la dieta líquida no es bien tolerada, estaría indicada la alimentación parenteral⁴. Se requiere, además, la evaluación por Oftalmología, ya que el compromiso ocular durante la enfermedad aguda puede llevar al compromiso crónico¹². Bajo normas de esterilidad, se debe realizar la irrigación del tejido afectado con solución fisiológica, preservando el techo de las lesiones ampollares como apósito biológico. En las zonas denudadas, se efectuará cobertura con vendajes húmedos, como gasa vaselinada y posterior vendaje estéril. En el tronco se podrán utilizar sábanas estériles de tela. No se recomiendan sábanas

o campos quirúrgicos de plástico y/o friselina, dado que favorecen la humedad y la maceración de la piel. Para protección labial, se aconseja colocar vaselina sólida y en caso de compromiso orofaríngeo, realizar buches con lidocaína, difenhidramina, hidróxido de aluminio y nistatina. Es necesario controlar de forma enérgica el dolor. Se sugiere el uso de paracetamol y opioides, evitando los antiinflamatorios no esteroideos ya que incrementan el riesgo de hemorragia digestiva. La administración de tratamiento inmunomodulador sistémico es controvertido (12). No existe hasta el momento tratamiento específico para SSJ y NET que haya demostrado ser eficaz en pacientes pediátricos¹³. En relación al empleo de corticoides, algunos proponen su administración temprana (primeras 72 hs) y por corto tiempo, mientras que otros afirman que causan más riesgo de hemorragias gástricas y retraso en la cicatrización. La gammaglobulina intravenosa puede utilizarse en dosis de 2,5 a 3 gr/kg/día por 3 días¹⁰ y dentro de los primeros 5 días del cuadro clínico. Otros tratamientos posibles son la ciclofosfamida, la ciclosporina, el etanercept y la plasmaféresis^{14,17}.

Pustulosis Exantemática Generalizada Aguda
El pilar del tratamiento es suspender la droga



sospechosa. La resolución espontánea suele ocurrir en pocos días. Se pueden utilizar anti-histamínicos o un curso corto de corticoides vía oral, según la sintomatología observada¹⁸.

Conclusiones

Las farmacodermias son una forma de presentación habitual de reacciones adversas a drogas. Si bien la mayoría son leves, algunas pueden ser graves y potencialmente fatales.

En las farmacodermias severas, se requiere de

una alta sospecha diagnóstica para su reconocimiento temprano, ya que esto permite la inmediata suspensión de la droga, paso esencial del tratamiento.

Es fundamental indicar por escrito los fármacos que el paciente no debe volver a recibir.

Ante la sospecha de un efecto adverso por algún medicamento, el médico deberá realizar la notificación al Comité de Farmacovigilancia del hospital, quien informará al Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

Bibliografía

1. Guía de abordaje y manejo inicial de los pacientes con sospecha de reacciones adversas a fármacos. Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología 2020; Año 1, N° 1.
2. Julia Riganti. El rol de las infecciones por herpesvirus-6, herpesvirus-7, virus Epstein-Barr y citomegalovirus en las farmacodermia. *Dermatol Argent* 2014; 17-25.
3. Verónica Rotela Fisch, Celeste Valiente Rebull, Beatriz Di Martino Ortiz, Mirtha Rodríguez Masi, Lourdes Bolla de Lezcano. Artículo de Revisión. Farmacodermias. *CIMEL* 2016; 21 (2) 42-47. Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1049474>.
4. Andrea Bettina Cervini, María Marta Buján y Adrián Martín Pierini. Farmacodermias en la infancia. *Dermatol Argent* 2011; 17 (2): 100-109.
5. Swanson L, Colven RM. Approach to the Patient with a Suspected Cutaneous Adverse Drug Reaction. *Med Clin North Am* 2015; 99: 1337-48.
6. Bolte C. Reacciones medicamentosas severas en piel. *Rev Med Clin Condes* 2011; 22 (6): 757-765.
7. Guías de evaluación, diagnóstico y tratamiento de las reacciones adversas cutáneo mucosas graves más frecuentes. Publicación de la Sociedad Argentina de Dermatología • Año 1 • No 1 Marzo de 2020.
8. Segal AR, Doherty KM, Leggott J, Zlotoff B. Cutaneous reactions to drugs in children, *Pediatrics* 2007; 120: 1082-1096.
9. Adela R Cardones. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Clin Dermatol* Nov-Dec 2020; 38 (6):702-711.
10. Paller A, Mancini A. Hypersensitivity Syndromes, *Clinical Pediatric Dermatology*, 5th edition, ELSEVIER 2015, 454-482.
11. Yi-Chun Chen, Yung-Tsu Cho. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A drug-induced hypersensitivity syndrome with variable clinical features. *Dermatológica Clínica* 2013; 31: 196e204.
12. Haur-Yueh Lee, Wen-Hung Chung. Toxic epidermal necrolysis: the year in review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*, 2013, 13:330-336.
13. Ferrandiz-Pulido C, Garcia-Patos V. A review of causes of Stevens- Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Arch Dis Child* 2013, 98 (12): 998-1003.
14. Zambernardi A, Label M. Cutaneous Adverse Drug Reactions: How to Identify the Trigger. *Actas Dermosifiliogr* 2018. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.ad.2018.02.017>.
15. Baldo B, Pham NH. Classification and descriptions of allergic reactions to drugs. Drug allergy: clinical aspects, diagnosis, mechanisms, structure-activity re-lationships. Springer Science Business Media, LLC 2013. DOI 10.1007/978-1-4614-7261-2.
16. Martínez Cabriales SA, Gómez Florez M, Ocampo Candiani J. Actua-lidad en farmacodermias severas: Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y Necrolisis epidérmica tóxica (NET). *Gac Med Mex* 2015; 151: 777-787.
17. Levi N, Bastuji Garin S, Mockenhaupt M, Roujeau JC et al. Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a pooled análisis. *Pediatrics* 2009; 123: 297-304.
18. Noguera-Morel L, Hernández-Martín A, Torreló A. Cutaneous Drug Reactions in the Pediatric Population. *Pediatr Clin N Am* 2014, 61:403- 426.
19. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, Roujeau JC. The Dress Syndrome: a literatura review. *AJM* 2011; 124 (7): 588-597.