

Farmacodermias en la infancia

Childhood cutaneous drug reactions

Andrea Bettina Cervini,¹ María Marta Buján² y Adrián Martín Pierini³

RESUMEN

Las reacciones cutáneas a drogas son frecuentes en la infancia y tienen un alto impacto en la salud de los niños. Desde el punto de vista de sus manifestaciones clínicas, pueden presentarse en forma muy disímil: desde un exantema transitorio sin repercusión sistémica hasta cuadros de necrosis epidérmicas diseminadas con compromiso sistémico, potencialmente fatales. La rápida detección y la instauración del tratamiento adecuado, al igual que la identificación y suspensión del agente causal, son esenciales para prevenir la progresión de la reacción, así como también evitar futuras exposiciones y asegurar el uso adecuado de los fármacos. El objetivo de este artículo es el reconocimiento de las diversas reacciones cutáneas adversas a fármacos, así como el manejo y pronóstico de las mismas (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(2):100-109).

Palabras clave:

farmacodermias, reacción cutánea a drogas, niños, infancia.

ABSTRACT

Cutaneous reactions to drugs are common in children and have a high impact on children's future health. Clinically manifested in a broad spectrum: from a transitional rash to potentially fatal epidermal necrosis with systemic involvement. Early detection, appropriate treatment, identification and suspension of the causative agent are essential to prevent the progression of the reaction as well as to avoid future expositions and ensure the appropriate use of drugs.

The goal of this article is the recognition of various cutaneous adverse reactions to drugs as well as their management and prognosis (*Dermatol. Argent.*, 2011, 17(2):100-109).

Keywords:

adverse drug reaction, cutaneous drug reaction; children, childhood.

Fecha de recepción: 14/10/2010 | **Fecha de aprobación:** 29/10/2010

Introducción

Se define como reacción adversa a una droga a “una reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un medicamento, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica”.¹

Según la clasificación de Rawlins y Thompson, se agrupan en dos tipos: tipo A (del inglés *augmented*) o tipo B (del inglés, *bizarre*).¹ Las primeras son predecibles, dosis-dependiente y explicables por la acción farmacológica del medicamento. Las tipo B son menos frecuentes, inesperadas, dosis-independiente, no explicables por la acción del fármaco y pueden en ocasiones ser muy severas.¹⁻⁴

1 Médica asistente, Servicio de Dermatología

2 Ex jefa de Residentes, Servicio de Dermatología

3 Jefe del Servicio de Dermatología

Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: Andrea Bettina Cervini: abcervini@fibertel.com.ar

Dentro de las reacciones adversas a drogas, las reacciones cutáneas a drogas (farmacodermias) son la forma más frecuente de presentación, por lo que el rol del dermatólogo es fundamental para su diagnóstico.^{1,4} Se estima que la incidencia de farmacodermias en niños hospitalizados es del 2-3%; ésta aumenta con la edad del paciente y es aún mayor en la población adulta. Probablemente ello se deba a que los niños están menos expuestos a drogas, tienen mayor *clearance* de IgE y sus mecanismos inmunopatológicos son más inmaduros comparados con los del adulto.^{1,2,4-6} Los factores de riesgo para presentar una reacción cutánea a drogas en los niños pueden dividirse en dependientes de la droga y dependientes del paciente.⁴ Respecto de los primeros, los antibióticos, anticonvulsivantes, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroides (AINE) son los más frecuentemente descritos en pediatría. Entre los factores inherentes al huésped se deben tener en cuenta, principalmente, la predisposición genética, el estado inmunológico previo y la presencia de comorbilidades.

Los antibióticos son las drogas implicadas con mayor frecuencia en el desarrollo de las farmacodermias en niños, probablemente debido al uso indiscriminado que se hace de ellos ante cuadros infecciosos.⁶ Estudios realizados en pacientes ambulatorios estiman que el 12% de los niños tratados con antibióticos presentará una reacción cutánea a drogas.⁴ Es importante remarcar, además, que en este grupo etario son muy frecuentes los exantemas de origen infeccioso, los cuales llevan a que los niños sean medicados con antibióticos o antipiréticos, hecho que dificulta aun más el diagnóstico diferencial con una farmacodermia. Para arribar a un diagnóstico correcto deben tenerse en cuenta los antecedentes familiares y personales de farmacodermias previas, el antecedente del fármaco ingerido así como también realizar un exhaustivo examen clínico.⁴

El espectro clínico de las reacciones cutáneas a drogas en los niños es muy variado, con múltiples patrones cutáneos de presentación.⁴ A continuación se detallan los más observados; además, se hará una breve reseña de las reacciones cutáneas más frecuentes producidas por vacunas.

Reacciones maculares

Exantemas (rash maculopapular) (fotos 1, 2 y 3)

Los exantemas cutáneos son la forma de presentación más común en la infancia^{2,4} y pueden ser de carácter escarlatini-forme, rubeoliforme o morbiliforme. Las palmas y plantas pueden estar comprometidas y el prurito ser ocasional. Las lesiones evolucionan a una descamación posinflamatoria con hiperpigmentación o hipopigmentación residual. Las drogas más frecuentemente implicadas son los antibióticos (sulfas, penicilina, entre los más frecuentes) y los anticonvulsivantes.² Se estima que el 5% de los niños tratados con penicilinas desarrollará un exantema por el fármaco admi-



Foto 1. Exantema maculopapular violáceo en muslos por carbamazepina.



Foto 2. Exantema macular en palmas por bleomicina.

nistrado. En caso de que el niño presente una enfermedad viral, dicho porcentaje es mayor, y puede alcanzar hasta el 95% en los pacientes que presentan infección por el virus de Epstein Barr.^{4,7} La causa de esta asociación no se conoce; sin embargo, se cree que habría una pérdida en la tolerancia o una exacerbación de la reacción inmune a ciertas drogas luego de una infección viral, la cual sería la responsable de la reacción cutánea.⁷

El manejo de las farmacodermias exantemáticas en los niños consiste, en primer lugar, en la suspensión del fármaco

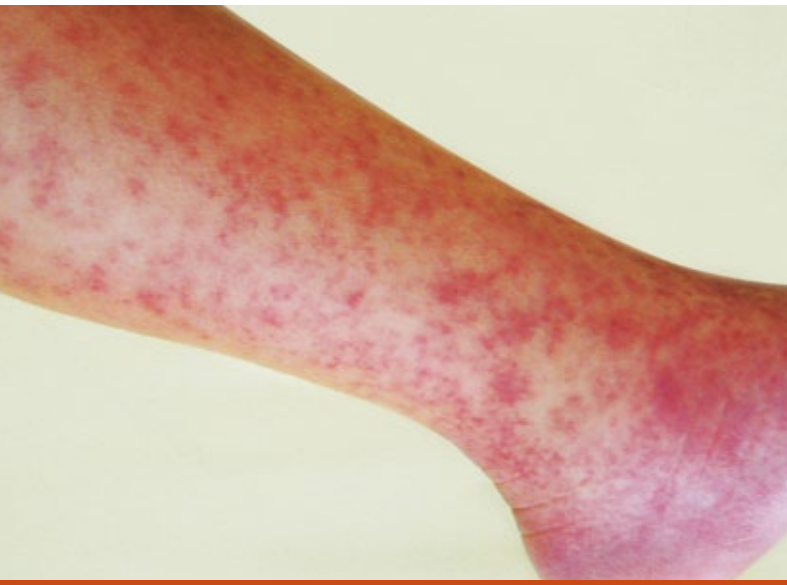


Foto 3. Rash maculopapular por dipirona.



Foto 4. Síndrome DRESS por tuberculostáticos. Edema de cara y adenopatías cervicales.

y la instauración de tratamiento sintomático.⁴ Los diagnósticos diferenciales que deben plantearse son los exantemas de origen viral inespecíficos, la escarlatina, la estafilodermia, la rubéola, el sarampión y las infecciones por el virus de Epstein Barr y parvovirus B19, y *Mycoplasma pneumoniae*, entre otros.

Erupción fija por drogas

Alrededor del 10% de las erupciones fijas por drogas ocurre en la población infantil, y son consideradas por algunos autores como la segunda causa más frecuente de farmacodermias en este grupo etario, luego de los exantemas anteriormente descritos.³ Las lesiones consisten en máculas o placas bien circunscriptas, ovals y amarronadas; al resolver, dejan hiperpigmentación residual, que puede persistir por varios años. En algunas ocasiones se observa también la presencia de ampollas. En general, las lesiones son aisladas y sus localizaciones más habituales son cara, extremidades y genitales. Los niños pueden referir prurito o ardor durante el período agudo. Típicamente, estas lesiones reaparecen de forma inmediata con la reexposición a la droga.^{2-4,8} Las sulfas y los AINE son las involucradas más frecuentemente.^{2-5,8-11}

En el estudio histopatológico se observa degeneración hidrópica de la capa basal e incontinencia pigmentaria. Se pueden encontrar, también, células disqueratósicas, ampollas subepidérmicas e infiltrado linfocitario perivasculoso.³

Cuando se sospeche una erupción fija por drogas se debe discontinuar el fármaco involucrado en forma inmediata para evitar una injuria mayor. Algunos autores sugieren el uso de corticoides tópicos. Si es imprescindible indicar nuevamente la droga, se la debe reintroducir a dosis subterapéuticas aumentando la dosis en forma paulatina, bajo estricto control médico, hasta alcanzar la dosis deseada o hasta que aparezca la erupción fija por drogas nuevamente, momento en el que debe discontinuarse de forma definitiva.⁴

Entre los diagnósticos diferenciales a tener en cuenta están el impétigo ampollar, los nevos pigmentarios, el eritema polimorfo y el maltrato infantil.

Síndrome DRESS

El síndrome DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) es una reacción severa idiosincrática a una droga, caracterizada por fiebre, eosinofilia, rash cutáneo y afectación de órganos internos.^{2,3,12,13}

Los antecedentes personales o familiares de DRESS, así como la presencia de inmunodeficiencias primarias o adquiridas y las neoplasias, constituyen los factores de riesgo más frecuentes para desarrollar este tipo de farmacodermia.¹⁴

El síndrome suele manifestarse de 1 a 8 semanas luego de la primera exposición a la droga. Los anticonvulsivantes aromáticos, los antibióticos (minociclina, sulfonamidas, β -lactámicos) y algunos antirretrovirales (abacavir, nevirapina) son las drogas responsables de la mayoría de las reacciones cutáneas a drogas en la infancia.^{2-4,12,14,15}

El cuadro clínico se inicia con fiebre elevada, mal estado general y decaimiento. Las lesiones cutáneas aparecen dentro de las 24 a 48 horas posteriores, inicialmente con edema de cara y exantema en la parte superior del tronco, el cual luego se generaliza^{4,14} (foto 4). La erupción cutánea puede ser de tipo morbiliforme, ampollar o pustulosa. En un pequeño porcentaje de los pacientes puede progresar a una forma más severa, con desprendimiento dermoepidérmico similar síndrome de Stevens-Johnson o una necrólisis epidérmica tóxica. El cuadro suele acompañarse de adenopatías laterocervicales o generalizadas, faringitis y compromiso de órganos internos. Este último puede presentarse de forma asintomática, desarrollarse de 1 a 4 semanas luego del exantema o ser severo desde el inicio de la farmacodermia. Es importante destacar, sin embargo, que el grado de compromiso cutáneo no refleja el grado de compromiso sistémico. El órgano más frecuentemente comprometido es el hígado, que puede presentar desde un aumento de transaminasas subclínico hasta una falla hepática con necrosis y hepatitis granulomatosa. El riñón es el segundo órgano más afectado y se manifiesta con nefritis, insuficiencia renal o vasculitis. Otros órganos que pueden resultar comprometidos son el SNC (encefalitis, meningitis aséptica), el aparato respiratorio (neumonitis intersticial), el aparato digestivo (colitis, pancreatitis), la tiroides (tiroiditis, hipotiroidismo). Las alteraciones hematológicas pueden ser tóxicas (anemia, leucopenia, trombocitopenia) o reactivas (linfocitosis atípica, eosinofilia, leucocitosis). Otras manifestaciones menos frecuentes que pueden presentar estos pacientes son insuficiencia cardíaca o cuadros de vasculitis sistémicas.^{3,4,14,15}

Respecto del tratamiento, se debe suspender en forma inmediata la droga responsable. El uso de corticoides sistémicos debe ser considerado de elección en la mayoría de los casos.^{3,15} Se utilizan en los pacientes más graves y comprometidos, a dosis de meprednisona 2 mg/kg/día. Otros tratamientos empleados con menor frecuencia y con resultados variables son la gammaglobulina intravenosa, la ciclosporina, la ciclofosfamida y la talidomida.^{2,14,15}

En algunos casos, luego de una mejoría inicial, puede presentarse una recaída dentro de las 3-4 semanas con reaparición del exantema, fiebre y compromiso sistémico, en general más leve que el cuadro inicial. Cuando el paciente es reexpuesto a la droga, la aparición de los síntomas es casi inmediata.^{3,15} Los diagnósticos diferenciales de esta entidad incluyen diversas infecciones virales, otras farmacodermias, sepsis, colagenopatías, vasculitis, enfermedad de Kawasaki y síndrome de hipereosinofilia.¹⁴

Reacciones papulopustulosas

Acné inducido por drogas

Es una reacción cutánea que simula un acné vulgar, con

la presencia de pápulas y pústulas, pero sin el hallazgo de comedones. En general no afecta a niños en la etapa prepuberal, por lo que se cree que es necesario un estímulo hormonal previo para presentar este tipo de reacción cutánea. Las lesiones son monomorfas y pueden localizarse, además de cara y tronco, en otros sitios no comprometidos por el acné vulgar, como piernas y brazos.^{2,3,16}

Los corticoides son los fármacos que más frecuentemente ocasionan este tipo de reacción. El “acné esteroideo” suele presentarse dentro de las 2 semanas de iniciado el tratamiento, observándose mayor compromiso a mayor dosis administrada, duración del tratamiento e historia personal de acné del paciente.³

Otros fármacos que pueden causar esta reacción son los andrógenos, litio, fenitoína, isonazida, azatioprina, quinidinas y el cetuximab.^{2,3,16}

El diagnóstico diferencial debe realizarse con el acné vulgar, la foliculitis, la candidiasis cutánea, la foliculitis eosinofílica y la miliaria, entre otras.

Pustulosis exantemática aguda generalizada

La pustulosis exantemática aguda generalizada es una entidad poco frecuente, de presentación excepcional en la infancia. Se trata de una erupción aguda de micropústulas estériles no foliculares, sobre un exantema generalizado eritemato-edematoso. Las micropústulas aparecen 2 o 3 días posteriores a una infección, a la administración de vacunas, picaduras de insecto o, más frecuentemente, después de la ingesta de una droga (80-90%). Se considera que los macrólidos y los β -lactámicos son los fármacos más comúnmente implicados en esta patología. Con menor frecuencia se observan lesiones luego de la ingesta de cefalosporinas, talidomida y bloqueantes cálcicos.

El cuadro puede desencadenarse con el primer contacto con la droga, sin ser necesaria una sensibilización previa. La reacción cutánea se caracteriza por eritema y edema agudo que compromete cara y pliegues, el cual luego se generaliza. Sobre dicho exantema aparecen numerosas pústulas pequeñas no foliculares, estériles.³ Los pacientes pueden referir prurito o sensación de quemazón. El compromiso de las mucosas, en caso de estar presente, es leve. El cuadro se acompaña de fiebre, mal estado general y leucocitosis con neutrofilia. Los pacientes presentan una buena evolución con resolución espontánea de las lesiones y descamación entre los 4-10 días posteriores a la suspensión de la droga.^{3,11,17-19}

En el estudio histopatológico se observan pústulas espongióticas intraepidérmicas o subcórneas, y en la dermis, edema, vasculitis, eosinófilos perivasculares y/o necrosis focal de queratinocitos.^{11,17-19}

El tratamiento consiste en la suspensión de la droga y tratamiento sintomático. En muy raras ocasiones se indican corticoides tópicos o sistémicos, según la gravedad del caso.^{3,18,19}

Foto 5. Urticaria y angioedema facial por ácido acetilsalicílico.

En los niños, esta entidad debe diferenciarse de la miliaria pustulosa, la psoriasis pustulosa, la pustulosis subcórnea de Sneddon-Wilkinson, la candidiasis, la foliculitis y la foliculitis eosinofílica.

Urticaria

La urticaria se caracteriza por la aparición súbita de pápulas o placas eritematosas, que migran, generalizadas con predominio en sitios no fotoexpuestos. Las mismas son de diferentes tamaños, de borde definido e intensamente pruriginosas⁴ (foto 5).

En la infancia la urticaria se presenta en forma leve, autolimitada y de corta duración, por lo que es difícil estimar el porcentaje de prevalencia de las mismas.⁴ Sin embargo, es sabido que más del 75% de las urticarias agudas en los niños es debida a cuadros infecciosos, generalmente del tracto respiratorio o gastrointestinal. Dentro de las urticarias causadas por fármacos, las mismas se atribuyen con frecuencia a los antibióticos (macrólidos, penicilinas, sulfas) y AINE.^{4,20,21} En ocasiones el niño con urticaria se encuentra medicado

por un cuadro infeccioso con antipiréticos o antibióticos, lo que dificulta el diagnóstico.²⁰

Cuando se sospecha una urticaria inducida por drogas se debe suspender la droga responsable del cuadro, indicar antihistamínicos y realizar un estricto control clínico y seguimiento del niño.⁴

Reacciones ampollares

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Dentro del espectro de las reacciones cutáneas severas se encuentran el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET). Ambas afecciones son poco frecuentes; se estiman en 1,5-2 casos por millón por año en la población mundial (adultos y niños).^{22,23} Se trata de una afección grave, potencialmente fatal, que compromete tanto la piel como las mucosas. Ambas entidades son consideradas variantes de un mismo espectro clínico, denominado por Ruiz Maldonado *et ál.* como “necrosis epidérmicas agudas diseminadas”.²² Si el desprendimiento cutáneo es menor del 10% se considera SSJ, y cuando es mayor del 30%, NET.^{2,22,23} Estos cuadros, junto con el síndrome DRESS, son las farmacodermias más severas que pueden ocurrir durante la infancia (fotos 6, 7, 8 y 9). El porcentaje de mortalidad aumenta con el grado de afectación cutánea, y es mayor del 40% en los casos de NET. En la infancia, los anticonvulsivantes, los antibióticos, los AINE y los antirretrovirales son las drogas responsables en la mayoría de los casos.

Factores no medicamentosos, como el HIV, infecciones por herpes virus y/o *Mycoplasma pneumoniae* y collagenopatías, también han sido involucrados en la patogenia de este cuadro; sin embargo, cuanto mayor es la severidad del cuadro, mayor es la probabilidad de que su origen sea medicamentoso.^{3,22-25} Diversos autores han demostrado que dentro de la población infantil se observa mayor mortalidad a mayor edad del niño, aunque el porcentaje global continúa siendo menor respecto de la población adulta.²⁵

El cuadro se inicia de 7 a 21 días luego de la ingesta de la droga, con fiebre, mal estado general, mialgias y decaimiento. Posteriormente comienza el exantema, con lesiones en escarapela símil eritema polimorfo, otras más atípicas y confluentes, aparición súbita de ampollas y desprendimiento dermoepidérmico extenso. Cualquier mucosa puede estar comprometida, pero la ocular, la oral y la genital son las más frecuentemente involucradas. Se observa además compromiso de órganos internos. La muerte se produce en general por infecciones o alteraciones hidroelectrolíticas.⁴

El estudio histopatológico de las lesiones revela extensa necrosis de los queratinocitos, con vacuolización de la capa basal y formación de ampollas subepidérmicas.²² En ambos cuadros clínicos se pueden presentar complicaciones infec-

ciosas (sepsis, shock tóxico, CID), pulmonares, gastrointestinales (hemorragias) y renales (nefritis, insuficiencia renal). Las secuelas más frecuentemente observadas son, en primer lugar, las oculares, tales como disminución de la secreción de lágrimas, pestañas aberrantes y sinequias, que pueden llevar a la ceguera. También pueden comprometer los genitales con la presencia de sinequias y estenosis, y en la piel se observan lesiones residuales hiper/hipopigmentadas, distrofias ungueales, alopecia, erupción de nevos melanocíticos y contracturas articulares poscicatrizales.²²

El tratamiento de estos pacientes consiste en la suspensión inmediata de la droga, la internación en unidad de quemados o terapia intensiva, el manejo hidroelectrolítico y de la temperatura, soporte nutricional, prevención de infecciones y cuidado de heridas, y el control del dolor.^{4,11,12,14,22,23}

El uso de corticoides está descrito en múltiples publicaciones y aún es tema controvertido.^{23, 24} Algunos proponen su uso temprano y de corto tiempo, mientras otros autores afirman que su utilización empeora el curso de la enfermedad, causando más riesgo de sepsis y hemorragias gástricas y retrasando la cicatrización de las lesiones.

Teniendo en cuenta el mecanismo inmunológico por el cual se desencadena esta reacción, la gammaglobulina intravenosa ha surgido, en los últimos años, como una alternativa terapéutica para los cuadros de SSJ/NET. Si bien hay muy pocos casos descritos en la edad pediátrica y no han habido ensayos clínicos bien controlados, los resultados son promisorios.²³ Se recomiendan dosis de 0,5-1 g/kg/día durante 3 o 4 días, con la que se observa una mejoría dentro de los 2 días de iniciado el tratamiento. Sin embargo, son necesarios estudios bien controlados, prospectivos y multicéntricos para determinar la dosis efectiva y comparar el uso de la gammaglobulina con otros posibles tratamientos.^{11,12,23,26} Otras drogas plausibles para este tipo de farmacodermias son la ciclofosfamida, la ciclosporina y el etanercept.^{23,27}

La escala pronóstica empleada en la población adulta (SCORTEN) no sería de utilidad en la infancia debido a las variables utilizadas (edad, frecuencia cardíaca); su empleo requiere previamente la adaptación a la población infantil.

Los diagnósticos diferenciales que deben plantearse frente a pacientes con SSJ/NET son el síndrome estafilocócico de la piel escaldada, la enfermedad de Kawasaki, la enfermedad injerto *versus* huésped, el síndrome de shock tóxico y el eritema multiforme mayor, entre otros.

Reacciones de fotosensibilidad

Más del 8% de las reacciones cutáneas a drogas es por fotosensibilidad, incluidas las fototóxicas y las fotoalérgicas.

La fototoxicidad inducida por drogas ocurre como consecuencia de radicales libres liberados por la interacción entre las radiaciones solares y diversas sustancias químicas en la piel. El sitio de la erupción coincide con áreas fotoexpuestas de



Foto 6. Síndrome de Stevens-Johnson. Desprendimiento dermoepidérmico con compromiso de mucosas.



Foto 7. Síndrome de Stevens-Johnson (misma paciente de foto 6). Exantema purpúrico con desprendimiento dermoepidérmico.



Foto 8. Síndrome de superposición (SSJ/NET) por metotrexato. Desprendimiento dermoepidérmico purpúrico en muslo.



Foto 9. NET por difenilhidantoína. Desprendimiento dermoepidérmico generalizado con compromiso de mucosas.



Foto 10. Cicatriz posdrenaje espontáneo de becegeítis.

la piel tales como la cara, el área preesternal y el dorso de manos y pies.^{28,29}

Las reacciones fototóxicas son no-inmunológicas y dosisdependiente y ocurren rápidamente luego de la ingestión de la droga. Clínicamente se pueden manifestar desde un leve eritema y edema, asociado a prurito y ardor, hasta lesiones más severas con formación de ampollas que pueden dejar hiperpigmentación residual e incluso compromiso ungueal con onicólisis. Las drogas más frecuentemente involucradas en este tipo de reacciones fototóxicas son la hidroclorotiazida, las tetraciclinas, la griseofulvina, los derivados del coaltar, los antracenos y los AINE (ibuprofeno, naproxeno).^{4,28,29}

En contraste, las reacciones fotoalérgicas, mediadas por una reacción de tipo IV, ocurren después de un período de sensibilización y pueden reaparecer frente a la exposición de pequeñas dosis del fármaco responsable. Las lesiones aparecen entre 1 y 14 días luego de la exposición solar y se manifiestan con una erupción pápulo-vesiculosa o de aspecto eccematoso con intenso prurito. Los fármacos que más frecuentemente son responsables de este tipo de reacciones son los diuréticos, los AINE (naproxeno), las sulfas, la griseofulvina, los protectores solares y las fragancias, entre otros.^{4,28,29} Los diagnósticos diferenciales más frecuentes son las infecciones virales y la urticaria aguda.

El tratamiento consiste en la suspensión de la droga y la aplicación de emolientes y antihistamínicos si presentan prurito. En casos más severos se pueden utilizar corticoides locales o sistémicos.

Pseudoporfiria

La pseudoporfiria es una reacción cutánea que simula una porfiria cutánea tarda o una protoporfiria eritropoyética, en el contexto de un metabolismo de porfirinas normal.

La presencia de fragilidad cutánea, ampollas y cicatrices en sitios fotoexpuestos deben hacer sospechar esta enfermedad. La fragilidad capilar y formación de ampollas puede persistir varios meses luego de suspendida la droga, y las cicatrices pueden durar años.³⁰

Las drogas más frecuentemente involucradas en este tipo de reacciones son los AINE. Algunos autores describen que el 10% de los niños con artritis reumatoidea juvenil que reciben AINE presenta cuadros de pseudoporfiria; el naproxeno es el AINE más frecuente.^{3,31}

Dentro de los diagnósticos diferenciales deben plantearse las porfirias, otras causas de pseudoporfirias, el maltrato y las dermatosis fotoagravadas congénitas y adquiridas tales como síndrome de Rothmund-Thompson, síndrome de Bloom, erupciones polimorfos solares, hidroa vacciniforme y prurigo actínico.

Lupus inducido por drogas

El lupus inducido por drogas (LID) es definido como un sín-

drome símil lupus, ocasionado por la ingesta de un fármaco, el cual resuelve ante la suspensión del agente. Al igual que el lupus idiopático, el LID puede presentarse como un lupus sistémico, cutáneo subagudo o cutáneo crónico.³² El primero es la forma más frecuente, que se manifiesta con fiebre, astenia, rash, artralgias y pleuritis, pero sin compromiso multisistémico. En ocasiones es difícil diferenciarlo de la enfermedad lúpica, pero en ausencia de manifestaciones reumatológicas previas a la administración del fármaco, la aparición de los síntomas junto con su ingesta, la resolución del cuadro al suspender la droga y la positividad de anticuerpos antihistona en el laboratorio orientan al diagnóstico de LID.³²⁻³⁵ Las drogas más frecuentemente implicadas en esta entidad son la hidralazina, la procainamida y la isoniazida.^{32,34} El tratamiento consiste en discontinuar la droga y el manejo sintomático de las manifestaciones, las cuales revierten en días o pocas semanas luego de suspendido el fármaco.³⁴

Reacciones a vacunas

Aunque la vacunación es una práctica común y masiva a nivel mundial, el porcentaje de reacciones cutáneas es muy bajo.³⁶ Debido a que la población infantil es un grupo continuamente expuesto a las vacunas, es importante poder identificar las reacciones cutáneas causadas por ellas.

Los agentes implicados pueden ser la cepa de la vacuna o alguno de sus componentes o excipientes (gelatina, tiomerosal, aluminio, huevo, etc).^{36,37} Las reacciones cutáneas pueden ser locales o generalizadas, e inespecíficas o que sugieren con fuerza estar originadas por una vacuna. Las primeras consisten en edema, eritema y dolor en el sitio de aplicación, son las más frecuentes y, en general, inocuas y transitorias; pueden desarrollar posteriormente un granuloma o cicatriz.^{36,37} Dentro de las reacciones generalizadas, las más frecuentemente descritas en la literatura son el eritema polimorfo, la urticaria, las erupciones liquenoides y los exantemas maculares.³⁶⁻³⁸

Si bien la gran mayoría de las reacciones a vacunas es inespecífica, existen algunas reacciones cutáneas típicas, como la becegeítis local por vacuna de BGC (foto 10), o el exantema variceliforme por la vacuna de la varicela.

Finalmente, hay que remarcar que en muy pocas ocasiones se debe suspender la aplicación de una vacuna por el antecedente de una reacción cutánea a ella, así como la presencia o el antecedente de una enfermedad cutánea no son, en general, contraindicaciones absolutas de su aplicación.

Conclusiones

Las farmacodermias son la forma de presentación más habitual de las reacciones adversas a drogas. Si bien muchas de ellas son leves y transitorias, se debe ser cauteloso al indicar en la edad infantil una medicación, por el riesgo de desarrollar una reacción cutánea adversa grave y potencialmente fatal.

Afortunadamente, aunque las reacciones adversas cutáneas ocurren con frecuencia, sólo una pequeña proporción de ellas es severa, hasta el grado de comprometer la vida del paciente. Debido a que actualmente no existe un tratamiento específico y definitivo para este tipo de reacciones severas, su reconocimiento temprano, así como el del agente causal y su rápida suspensión, es lo que marcará el pronóstico del paciente y la posibilidad de éxito del tratamiento instaurado.

Bibliografía

- Papale R.M. Reacciones adversas a drogas. Otros aspectos, *Dermatol. Argent.*, 2010, 16:72-74.
- Sharma V.K., Sethuraman G.G. Adverse cutaneous reactions to drugs: an overview, *J. Postgrad. Med.*, 1996, 42:15-22.
- Knowles S., Shapiro L.E., Shear N.H. Hypersensitivity reactions to drugs, en Harper J., Oranje A., Prose N. *Textbook of Pediatric Dermatology*, 2° ed., Oxford, Blackwell publishing, 2006, 2131-2139.
- Segal A.R., Doherty K.M., Leggott J., Zlotoff B. Cutaneous reactions to drugs in children, *Pediatrics*, 2007, 120:1082-1096.
- Raksha M.P., Marfatia Y.S. Clinical study of cutaneous drug eruptions in 200 patients. *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 2008, 74:80.
- Sharma V.K., Dhar S. Clinical pattern of cutaneous drug eruption among children and adolescents in north India, *Pediatr. Dermatol.*, 1995, 12:178-183.
- González-Delgado P., Blanes M., Soriano V., Montoro D. et al. Erythema multiforme to amoxicillin with concurrent infection by Epstein-Barr virus, *Allergol. Immunopathol. (Madr.)*, 2006, 34:76-78.
- Tavallae M., Rad M.M. Fixed drug eruption resulting from fluconazole use: a case report, *J. Med. Case Reports*, 2009, 3:7368.
- Ozkaya-Bayazit E., Bayazit H., Ozarmagan G. Drug related clinical pattern in fixed drug eruption, *Eur. J. Dermatol.*, 2000, 10:288-291.
- Sharma V.K., Sethuraman G., Kumar B. Cutaneous adverse drug reactions: clinical pattern and causative agents, a 6 year series from Chandigarh, India, *J. Postgrad. Med.*, 2001, 47:95-99.
- Mahbood A., Haroon T.S. Drugs causing fixed eruptions: a study of 450 cases. *Int. J. Dermatol.*, 1998, 37:833-838.
- Conforti R., Ferreira M., Abeldaño A., La Forgia M. et al. Síndrome de Stevens-Johnson. Necrólisis epidérmica tóxica asociada a lamotrigina. Presentación de un caso, *Dermatol. Argent.*, 2007, 13:190-194.
- Lapadula M., Pedrini M.F., Maskin M. Farmacodermias severas, *Arch. Argent. Dermatol.*, 2006, 56:159-163.
- Nogales M.A., Samela P.C., Buján M.M., Cervini A.B. et al. Síndrome de DRESS. Experiencia en un hospital pediátrico, *Arch. Argent. Dermatol.*, 2010, 60:47-51.
- Wolf R., Orion E., Marcos B., Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions, *Clin. Dermatol.*, 2005, 23:171-181.
- Lee J.E., Lee S.J., Lee H.J., Lee J.H. et al. Severe acneiform eruption induced by cetuximab (Erbix), *Yonsei Med. J.*, 2008, 49:851-852.
- Gómez M., Pittana P., Urquijo P., Lima M.S. Pustulosis exantemática generalizada. A propósito de un caso, *Arch. Argent. Dermatol.*, 2005, 55:251-254.

18. Larralde M., Gomar B., Marin C., Pagotto B. *et ál.* Pustulosis exantemática aguda generalizada. A propósito de un caso, *Dermatol. Pediatr. Lat.*, 2008, 6:80-83.
19. Davidovici B., Dodiuk-Gad R., Rozenman D., Halevy S. Profile of acute generalizad exanthematous pustulosis in Israel Turing 2002-2005: results of the ReglSCAR Study, *Isr. Med. Assoc. J.*, 2008, 10:410-412.
20. Mortureux P., Léauté-Labrèze C., Le grain-Lifermann V., Lamireau T. *et ál.* Acute urticaria in infancy and early childhood: a prospective study, *Arch. Dermatol.*, 1998, 134:319-323.
21. Maurer M., Grabbe J. Urticaria: its history-based diagnosis and etiologically oriented treatment, *Dtsch. Arztebl. Int.*, 2008, 105:458-466.
22. García Díaz R., Cervini A.B., Bocian M. Reacciones adversas severas a drogas. Necrosis epidérmicas diseminadas: síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, *Medicina infantil*, 2003, 10:65-71.
23. Metry D.W., Jung P., Levy M.L. Use of intravenous immunoglobulin in children with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: seven cases and review of the literature, *Pediatrics*, 2003, 112:1430-1436.
24. Teo L., Tay Y.K., Liu T.T., Kwok C. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: efficacy of intravenous immunoglobulin and a review of treatment options, *Singapore Med. J.*, 2009,50:29-33.
25. Levi N., Bastuji-Garin S., Mockenhaupt M., Roujeau J.C. *et ál.* Medications as risk factors of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a pooled analysis, *Pediatrics* 2009, 123:297-304.
26. Endorf F.W., Cancio L.C., Gibran N.S. Toxic epidermal necrolysis clinical guidelines, *J. Burn Care Res.*, 2008, 29:706-712.
27. Gubinelli E., Canzona F., Tonanzi T., Raskovic D. *et ál.* Toxic epidermal necrolysis successfully treated with etarnecept, *Jap. Dermatol. Asoc.*, 2009, 36:150-153.
28. Selvaag E. Clinical drug photosensitivity: a retrospective analysis of reports to the Norwegian Adverse Drug Reactions Committee from the years 1970-1994, *Photodermatol. Photoimmunol. Photomed.*, 1997, 13: 21-23.
29. Bligard C.A., Storer J.S. Photosensitivity in infants and children, *Dermatol. Clin.*, 1986, 4:311-319.
30. Mehta S., Lang B. Long-term follow-up of naproxen-induced pseudoporphyria in juvenile rheumatoid arthritis, *Arthritis Rheum.*, 1999, 42:2252-2254.
31. Bryant P., Lachman P. Pseudoporphyria secondary to non-steroidal anti-inflammatory drugs, *Arch. Dis. Child*, 2003, 88:961.
32. Vedove C.D., Del Giglio M., Schena D., Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus, *Arch. Dermatol. Res.*, 2009, 301:99-105.
33. Atzeni F., Marrazza M.G., Sarzi-Puttini P., Carrabba M. Drug-induced lupus erythematosus, *Reumatismo*, 2003, 55:147-154.
34. Miyasaka N. Drug-induced lupus, *Intern. Med.*, 1996, 35:527-528.
35. Pelizza L., De Luca P., La Pesa M., Minervino A. Drug-induced systemic lupus erythematosus after 7 years of treatment with carbamazepine, *Acta Biomed.*, 2006, 77:17-19.
36. Nikkels A.F., Nikkels-Tassoudji N., Piérard G.E. Cutaneous adverse reactions following anti-infective vaccinations. *Am. J. Clin. Dermatol.*, 2005, 6:79-87.
37. Concha M., Kolbach M. Reacciones dermatológicas adversas a las vacunas, *Rev. Chil. Dermatol.*, 2007, 23:229-233.
38. Kaur S., Handa S. Erythema multiforme following vaccination in an infant, *Indian J. Dermatol. Venereol. Leprol.*, 2008, 74:251-253.



PERLAS DERMATOLÓGICAS

Cytomegalovirus como factor desencadenante de lupus eritematoso sistémico.

Pérez-Mercado A.E., Vilá-Pérez S. *J. Clin. Rheum*, 2010, 16:335-337.

El citomegalovirus (CMV) ha sido asociado con exacerbaciones de LES. Su rol como disparador de esta enfermedad permanece como objeto de debate. Se presenta el caso de un hombre de 43 años, sin historia de enfermedad previa, que fue internado por síntomas y signos de mononucleosis. Otros estudios de laboratorio revelaron anticuerpo antinuclear positivo, anti-dsADN, anti-Sm/RNP, factor reumatoideo y anticuerpos anticardiolipina junto con niveles disminuidos de complemento y proteinuria de 876 mg/dl.

Los síntomas mejoraron con el suministro de metilprednisolona endovenosa y ganciclovir. Los autores consideraron a la infección por CMV como desencadenante potencial de LES en individuos susceptibles

Un desafío diagnóstico: un caso de acrodermatitis enteropática sin hipozincemia y con leche materna con nivel bajo de zinc.

Tatlican S. *et ál. Pediatr. Dermatol.*, 2010, 27:534-535.

La acrodermatitis enteropática es una forma rara y distintiva de la deficiencia de zinc que se hereda en forma recesiva. La deficiencia de zinc nutricional transitoria imita la acrodermatitis enteropática en sus lesiones cutáneas en niños prematuros y a término, quienes son generalmente alimentados con un nivel bajo de zinc en el contenido de la leche. Se presenta un niño de 4 meses alimentado a pecho con acrodermatitis enteropática sin hipozincemia y con leche materna con bajo nivel de zinc.

¿Necrosis dérmica como manifestación cutánea de trombocitopenia II inducida por heparina?

Hautarzt, 2011, 62:290-292.

La mayor parte de los raros casos de necrosis después de inyecciones de heparina se asocian con la trombocitopenia II inducida por la droga. Se presenta el caso de una paciente de 62 años que desarrolló una lesión necrótica abdominal después de la colocación subcutánea de heparina de bajo peso molecular. Se detectaron anticuerpos circulantes contra el complejo factor 4 de plaquetas pero no se constató trombocitopenia.



1



2



3

León Jaimovich

Cuestionario de autoevaluación

(señale las opciones correctas)

1. ¿Cuáles de estas drogas son las más frecuentemente involucradas en las reacciones adversas cutáneas en la infancia?

- a. AINE
- b. Antivirales
- c. Antibióticos
- d. Omeprazol

2. ¿Cuál es el patrón clínico más frecuente en las farmacodermias que se presentan durante la infancia?

- a. Rash maculopapular
- b. Eritema fijo por drogas
- c. Rash fotosensible
- d. Necrólisis epidérmica tóxica

3. Marque cuáles de todas las opciones son características del eritema fijo por drogas.

- a. Máculas o placas ovales, amarronadas
- b. Se localizan con más frecuencia en cara, extremidades y genitales
- c. Reaparecen frente a la reexposición a la misma droga
- d. Todas son correctas

4. Las manifestaciones clínicas que definen al DRESS son:

- a. Fiebre, neutrofilia, compromiso sistémico y adenopatías
- b. Fiebre, eosinofilia, rash cutáneo y compromiso sistémico
- c. Rash cutáneo, eosinofilia, adenopatías, sin compromiso sistémico
- d. Fiebre, rash cutáneo, hiperplaquetosis, compromiso sistémico

5. ¿Cuál es el órgano extracutáneo más frecuentemente comprometido en el DRESS?

- a. Pulmón
- b. Páncreas
- c. Hígado
- d. SNC

6. Marque cuál de las opciones es característica de acné inducido por drogas.

- a. Son lesiones monomorfas
- b. Los corticoides son los fármacos más frecuentemente implicados
- c. Pueden aparecer en sitios no comprometidos por el acné vulgar
- d. Todas son correctas

7. ¿Cuáles son los fármacos más frecuentemente implicados en la pustulosis exantemática aguda generalizada?

- a. Antibióticos
- b. Anticonvulsivos
- c. Quimioterápicos
- d. Antirretrovirales

8. El anticuerpo característico del lupus inducido por drogas es:

- a. Antihistonas
- b. Anti-DNA
- c. ANCA
- d. Anti-Ro/ Anti-LA

9. Señale la opción incorrecta.

- a. El SSJ y NET forman parte del cuadro de las necrosis epidérmicas agudas diseminadas.
- b. En el SSJ el desprendimiento dermoepidérmico es menor del 10%
- c. El SSJ y NET no tienen compromiso mucoso
- d. Los anticonvulsivos son una de las causas más frecuentes

10. Señale la opción incorrecta.

- a. Las reacciones fototóxicas son no-inmunológicas y dosis-independientes
- b. Las reacciones fototóxicas aparecen rápidamente luego de la exposición al fármaco responsable
- c. Las reacciones fotoalérgicas están mediadas por una reacción inmunológica de Tipo IV.
- d. Los fármacos más frecuentemente involucrados en la pseudoporfiria son los AINE.

Respuestas correctas vol. XVII - N° 1 2011

1-b; 2-b; 3-c; 4-d; 5-d; 6-a; 7-b; 8-c; 9-a; 10-a