

Reacciones cutáneas adversas graves en la infancia

Severe adverse skin reactions in the childhood

Lisbeth Sabido-Toledo^{1*}  <https://orcid.org/0000-0002-1569-2690>

¹ Hospital Provincial Pediátrico Docente Eliseo Noel Caamaño. Matanzas, Cuba.

* Autor para la correspondencia: lst1674@nauta.cu

RESUMEN

Las reacciones cutáneas a drogas son cada vez más frecuentes en edades pediátricas, con un alto impacto en la salud de los niños. Pueden manifestarse en formas muy disímiles, desde un exantema transitorio hasta cuadros graves con afectación multisistémica potencialmente fatales. En la presente revisión se hace énfasis en las farmacodermias graves en la infancia, con el objetivo de promover el conocimiento por parte del personal médico para facilitar su diagnóstico y tratamiento oportuno. Se desarrolló una búsqueda en la Biblioteca Virtual de Salud de Infomed y en Google: se revisaron 28 trabajos científicos sin limitación de año y país, 24 de ellos pertenecen a los últimos cinco años y de estos 17 a los últimos tres. El dominio de los elementos para el diagnóstico precoz y las opciones terapéuticas son indispensables para elegir la conducta adecuada frente a estas reacciones cutáneas graves y disminuir la morbimortalidad por estas afecciones.

Palabras clave: reacción cutánea a drogas; farmacodermias; síndrome de Stevens-Johnson; necrólisis epidérmica tóxica; síndrome de DRESS; niños.

ABSTRACT

Skin reactions to drugs are increasingly common at pediatric ages, with a high impact on children's health. They can appear in very dissimilar forms, from a transient rash to serious pictures with potentially fatal multisystem involvement. This review focuses on severe pharmacodermies in the childhood, with the aim of promoting medical staff knowledge to facilitate their timely diagnosis and treatment. A search was led in the Infomed Virtual Health Library and in Google: 28 scientific papers were reviewed without limitation of year and country, 24 of them belong to the last five years and from these 17 to the last three. Mastery of the elements for early diagnosis and



therapeutic options are indispensable to choose the appropriate behavior against these serious skin reactions and to decrease morbidity and mortality due to these conditions.

Key words: skin reactions to drugs; pharmacodermies; Stevens-Johnson syndrome; toxic epidermal necrolysis; DRESS syndrome; children.

Recibido: 03/04/2020.

Aceptado: 20/10/2021.

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define las reacciones adversas a medicamentos (RAM) como una respuesta a un fármaco que es nociva, no intencionada y que ocurre ante el empleo de dosis que normalmente se utilizan en el ser humano, para la profilaxis, diagnóstico y tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de funciones fisiológicas.⁽¹⁾

Las reacciones cutáneas adversas a un medicamento (farmacodermias), son aquellos cambios indeseables en la estructura o función de la piel, sus apéndices o membranas mucosas.⁽²⁾

Las RAM consideradas como graves requieren hospitalización prolongada, provocan discapacidad y ponen en peligro la vida del paciente, llegando a causar la muerte en un porcentaje elevado de los casos.⁽³⁾

Trabajos publicados estiman que un número importante de estas reacciones podrían evitarse, mejorando con ello la calidad de la atención y disminuyendo sus costes a nivel hospitalario. La OMS establece que las RAM son uno de los diez motivos principales de defunción en el mundo, y que se encuentran entre la cuarta y sexta causa de mortalidad en Estados Unidos.^(4,5) En México corresponden al 0,67 % de los motivos de asistencia a la consulta dermatológica general, y al 2,9 % de las interconsultas por dermatosis en pacientes hospitalizados hasta 2018.⁽¹⁾

En Cuba, de 2003 a 2016, las reacciones adversas a los antimicrobianos han ocupado el primer lugar (con predominio a las penicilinas, con una afectación cutánea en niños del 80,6 %), seguidas de las reacciones a los anticonvulsivantes, a los analgésicos no opioides y a los antihipertensivos, cifras que se manifiestan con poca variación hasta el presente año.⁽⁶⁻⁸⁾

Por la frecuencia de presentación y la amplia gama de afectaciones que producen, en esta revisión se hace énfasis en las farmacodermias graves en la infancia, con el objetivo de promover su conocimiento entre el personal médico y facilitar su diagnóstico y tratamiento oportuno, previniendo así su progresión y logrando una mayor supervivencia y disminución de secuelas en los pacientes.



MATERIALES Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda:

Se realizó una búsqueda bibliográfica, entre septiembre de 2019 y marzo de 2020, en la Biblioteca Virtual de Salud de Infomed, en las bases de datos MEDLINE, PubMed, Hinari y SciELO, utilizando los descriptores: reacción cutánea a drogas, farmacodermias, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, síndrome de DRESS y niños.

Criterios de selección:

Todos los estudios primarios o revisiones bibliográficas sobre reacciones medicamentosas graves fueron considerados, sin restricción de fecha, idioma o país de origen. Se revisaron 110 artículos científicos y se seleccionaron 28 que se ajustaban al objetivo de la investigación. Los artículos considerados como referentes en el tema se incluyeron.

Recopilación y análisis de datos:

La información fue resumida utilizando el paquete de programas Microsoft Office, versión 2010. Se realizó una búsqueda bibliográfica sobre reacciones medicamentosas graves, en especial en niños, para la que se consideraron los siguientes criterios:

- a) Fuentes de búsqueda: Biblioteca Virtual de Salud de Infomed y Google.
- b) Palabras clave (español e inglés): reacción cutánea a drogas, farmacodermias, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, Síndrome de DRESS, niños.
- c) Período: sin limitación de año y país.

DISCUSIÓN

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 una medicación en la edad infantil, por el riesgo de desarrollar una reacción cutánea adversa grave y potencialmente fatal.

Afortunadamente, aunque las reacciones adversas dermatológicas ocurren con frecuencia, solo una pequeña proporción de ellas son severas. En la actualidad no existe un tratamiento específico y definitivo para este tipo de afecciones, pero el reconocimiento temprano del agente causal y su rápida suspensión, es lo que marcará el pronóstico del paciente y la posibilidad de éxito del tratamiento instaurado.

Según la clasificación de Rawlins y Thompson, se agrupan en dos tipos: tipo A (del inglés *augmented*) o tipo B (del inglés *bizarre*). Las del primero son predecibles, dosis-



dependientes y explicables por la acción farmacológica del medicamento. Las del tipo B son menos frecuentes, inesperadas, dosis-independientes, no explicables por la acción del fármaco y pueden, en ocasiones, ser muy severas.^(1,9)

Se estima que la incidencia de farmacodermias en niños hospitalizados es del 2-3 %. Aumenta con la edad del paciente y es aún mayor en la población adulta. Es probable que ello se deba a que los niños están menos expuestos a drogas, tienen mayor concentración de IgE y sus mecanismos inmunopatológicos son más inmaduros comparados con los del adulto, por lo que el espectro clínico de las reacciones dermatológicas en estas edades es muy variado, con múltiples patrones cutáneos de presentación.⁽⁹⁾

En la edad pediátrica existen factores de riesgo para presentar alguna de estas entidades, y pueden dividirse en dependientes de la droga y dependientes del paciente. Respecto a los primeros, los antibióticos, anticonvulsivantes, antipiréticos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE) son los descritos con mayor frecuencia. Entre los factores inherentes al huésped se deben tener en cuenta la predisposición genética, el estado inmunológico previo y la presencia de comorbilidades. Los antibióticos son las drogas implicadas con mayor periodicidad en el desarrollo de las farmacodermias en niños, probablemente debido al uso indiscriminado que se hace de ellos ante cuadros infecciosos.^(2,10,11)

Las reacciones cutáneas adversas severas son conocidas por su alta morbimortalidad y dentro de ellas se agrupan el síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (SSJ/NET), el síndrome de hipersensibilidad a drogas o síndrome de DRESS, y la pustulosis aguda exantemática generalizada. La última no será abordada en la presente revisión por su escasa presentación en edades pediátricas.⁽¹²⁾

La forma de presentación, la etiología, el pronóstico y el tratamiento difieren entre ellas, por lo que es necesario un examen clínico exhaustivo, histopatología y estudios de laboratorio. Las opciones terapéuticas dependen del diagnóstico, pero en ocasiones resulta necesario un tratamiento adecuado de soporte y una terapia inmunomoduladora.^(1,11,12)

Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica

El síndrome de Stevens-Johnson fue descrito por vez primera por Albert Mason Stevens y Frank Chambliss Johnson, pediatras estadounidenses, que en 1922 publicaron conjuntamente una descripción de ese desorden en la *American Journal of Diseases*. Es una enfermedad inflamatoria aguda, originada por una reacción de hipersensibilidad secundaria a ingesta de medicamentos o infecciones, que afecta a la piel y las membranas mucosas.⁽¹³⁾

A nivel mundial, la incidencia de esta entidad es de 1,1 a 7,1 casos por millón de personas por año. Se considera que en niños ocupa hasta el 20 % del total, con una mortalidad de hasta un 5 % anual. Los medicamentos son los responsables de más del 50 % de los afectados, según reportan Paredes et al.⁽¹⁴⁾ en su reciente estudio de 2018.

Su fisiopatogenia no es del todo conocida, pero en la actualidad se cita por Bonilla-Rojas et al.⁽¹⁵⁾ y Barbosa-Moreno et al.⁽¹⁶⁾ como una respuesta inmunológica anormal



de algunos individuos a ciertos medicamentos, que provoca una reacción de hipersensibilidad tipo IV (según la clasificación de Gell y Coombs), la que está mediada por células, en las que los linfocitos T (CD8+ y CD4+) liberan mediadores citotóxicos, teniendo como consecuencia la muerte celular de los queratinocitos (apoptosis).

Se han propuesto varias teorías recientes como mecanismo de acción. La primera consiste en la vía de señalización Fas/FasL (Fas-ligando), que produce la activación de la caspasa 8, lo que induce la apoptosis. Otras citocinas y sustancias implicadas en esta patogenia son el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-), el interferón gamma, la interleucina 8 y el óxido nítrico, que están presentes en las lesiones epidérmicas y algunas tienen la capacidad de unirse a receptores que inducirán la muerte celular.

La segunda teoría, con mayor aceptación, sostiene que la lisis de los queratinocitos es causada por linfocitos T citotóxicos (CD8) y células natural killer (NK) (CD56), posterior a la unión del fármaco con el complejo mayor de histocompatibilidad (MHC I) y al receptor de célula T.

Otra teoría es que el medicamento se convierte en inmunogénico tras su unión con un péptido, estimulando al sistema inmune, y la apoptosis es causada por una proteína citolítica llamada granulicina, que se encuentra en los gránulos de los linfocitos T CD8 y las NK, junto con la perforina y la granzima B. Estas moléculas se encuentran elevadas en las vesicampollas de la NET, pero no son capaces de causar por sí solas la lesión de esta enfermedad. La granulicina es secretada por exocitosis junto con una perforina, la que permite entrar en el queratinocito y causar la muerte celular mediante un daño a la membrana y la alteración del potencial transmembrana mitocondrial.^(1,9)

Manifestaciones clínicas

El SSJ/NET es un proceso inflamatorio agudo (desde la ingesta del fármaco hasta el desarrollo del cuadro clínico, puede existir un período de 5 a 28 días (hasta 8 semanas), acompañado de fiebre, tos y malestar general con afectación cutánea en el 100 % de los casos), de gravedad variable, caracterizado por lesiones máculo-papulosas rojizas, que en ocasiones adoptan características típicas consideradas como en "iris o diana", pueden involucrar mucosa oral y evolucionar con afectación periorifical hemorrágica. También se observa eritema generalizado, flictenas y bulas con techo necrótico y zonas de denudación epidérmicas, alternando con áreas de eritema. Suele presentarse en algunos casos conjuntivitis purulenta, y en pacientes más graves con NET se afectan mucosa nasal, faringe, esófago y tracto respiratorio. Pueden encontrarse otros signos y síntomas en caso de afección renal, hepática o hematológica.

Al SSJ y la NET se les consideran dos extremos del mismo espectro; se caracterizan por presentar diferencias en cuanto al grado de superficie corporal que abarcan, las características de las manifestaciones cutáneas y el compromiso sistémico. La afectación mucosa siempre está presente, con una etapa intermedia denominada solapamiento SSJ/NET.^(17,18) (Fig. 1)



Entidad clínica	SSJ	SSJ traslapado con NET	NET
Lesiones primarias	Lesiones rojo oscuro	Lesiones rojo oscuro	Placa eritematosa mal delineada
	Lesiones planas en tiro al blanco	Lesiones planas en tiro al blanco	Desprendimiento epidérmico
			Lesiones rojo oscuro
Distribución	Lesiones aisladas confluentes (+) en cara y tronco	Lesiones aisladas confluentes (++) en cara y tronco	Lesiones planas en tiro al blanco
			Lesiones aisladas raras confluentes (+++) en cara, tronco y otro sitios
Afectación mucosa	Sí	Sí	Sí
Síntomas sistémicos	Frecuentemente	Siempre	Siempre
Porcentaje superficie corporal de la piel desprendida	< 10%	10-30%	> 30%

Fig. 1. Hallazgos clínicos de SSJ, SSJ traslapado con NET y NET.

Gran número de autores distinguen el cuadro clínico en tres fases: ^(7,8,14,19-21)

–Primera fase (aguda): comprende signos y síntomas inespecíficos como: fiebre, congestión ocular con prurito, odinofagia, lesiones cutáneas tempranas en cara y tronco, palmas y plantas, eritema y erosión de mucosa bucal y genital, edema palpebral, conjuntivitis con secreción y pseudomembranas. Esto ocurre en el 90 % de los pacientes; en algunos casos, durante este período pueden aparecer manifestaciones respiratorias y gastrointestinales.

–Segunda fase: se presentan grandes áreas de desprendimiento epidérmico. En caso de no observarse, se debe hacer una exploración más detallada de la piel y puede ejercerse presión mecánica tangencial en diversas áreas de eritema. Con esto se obtiene el signo de Nikolsky, que es positivo si la presión mecánica induce a desprendimiento epidérmico, aunque este signo no es específico para el SSJ/NET.

La extensión de las lesiones en piel es el mejor factor pronóstico en esta fase. Se observa, además la presencia de vesicoampollas, zonas de erosión y necrosis. Para esto se propuso una clasificación de acuerdo con el grado de afectación de la piel.

–Tercera fase: en ella se incluyen las secuelas, las cuales son más frecuentes en pacientes diagnosticados con NET. Se observan lesiones de hiper o hipopigmentación de la piel, atrofia en uñas, ojos secos, simbléfaron, ectropión, lagofthalmía, úlcera corneal, queratoconjuntivitis, disminución de la agudeza visual, secuelas de lesiones en mucosas orales y esofágicas. Algunos pacientes adultos han manifestado insuficiencia exocrina pluriglandular y disfunción pancreática.

Entre los fármacos más relacionados con estas reacciones adversas se encuentran los anticonvulsivantes (carbamazepina, convulsín, fenobarbital, ácido valpróico, lamotrigina, nevirapina y sertralina) y los AINE (oxicanes, aspirina, ibuprofeno,



naproxeno y acetaminofén). En niños, entre el 77-99 % de los casos se ha encontrado asociación con exposición a dichos medicamentos.

En Cuba, los antibióticos se reportan con un porcentaje elevado, ocupando el primer lugar las penicilinas, con una afectación dermatológica del 80,3 %, seguida de los mencionados previamente.^(6-8,15,19,21)

En la actualidad, existe una escala de severidad para la NET denominada SCORTEN (Severity-of-illness Score for Toxic Epidermal Necrolysis), en la que se evalúan siete parámetros con la finalidad de predecir la mortalidad del paciente, pero se ajusta a pacientes adultos mayores de 40 años, pues se considera la edad avanzada como un factor desfavorable en esta enfermedad. En pacientes pediátricos no existen criterios de clasificación que sugieran el grado de severidad en la presentación de las lesiones, ni una guía consensuada para el manejo integral de los niños afectados.^(15,19)

En el diagnóstico diferencial deben expresarse otras enfermedades ampollares, como el eritema multiforme mayor, la pustulosis aguda generalizada, el síndrome de piel escaldada, el pénfigo, la enfermedad del injerto contra el huésped aguda y las quemaduras.^(14,15)

Tratamientos

En la literatura nacional e internacional hay opciones terapéuticas, que van desde la mínima invasión (tratamiento de soporte y terapia observacional) hasta la aplicación de inmunoglobulina intravenosa. Es importante señalar que no se recomienda el uso de antibióticos, antivirales o antifúngicos como medida profiláctica. En caso necesario, el tratamiento deberá ser dirigido de acuerdo con resultados obtenidos en los diferentes cultivos.^(20,21)

La terapia actual consiste en tres etapas: interrumpir la administración del o los fármacos causales, adoptar medidas de apoyo inmediato y administrar un medicamento específico para detener la evolución del cuadro clínico.

El tratamiento de apoyo incluye el monitoreo de líquidos y electrolitos, el aislamiento, el soporte nutricional y el control de la infección. No se han realizado estudios clínicos controlados aleatorios sobre el manejo específico del SSJ y la NET, porque son enfermedades raras y están asociadas a una tasa alta de mortalidad. La inmunoglobulina intravenosa puede ser un tratamiento eficaz por la inhibición directa de la interacción entre Fas y FasL, en las primeras 72 horas de evolución del proceso. Además, se ha propuesto el uso de corticoesteroides como estrategia terapéutica.

El mecanismo principal de la acción que se desea obtener es la modificación de casi todos los componentes de la respuesta inflamatoria e inmunitaria. Todavía no se conoce con certeza en qué momento se debe administrar el esteroide, el tipo, la posología y la duración del tratamiento.^(4,5,20)

De los cinco pacientes diagnosticados y tratados por esta causa en el Hospital Provincial Pediátrico Docente Eliseo Noel Caamaño, desde 2012 hasta la fecha, dos desencadenaron el proceso secundario por tratamientos antibióticos (cotrimoxazol y cefalexina) y dos por tratamientos anticonvulsivantes (lamotrigina y carbamazepina)



por diagnóstico previo de epilepsia. En la tercera paciente se presentó secundario al debut de un lupus eritematoso sistémico (publicado en 2013). Se constataron las tres fases descritas en la literatura, observándose secuelas oftálmicas solo en un caso durante su seguimiento en consulta, (queratoconjuntivitis y disminución de la agudeza visual), con seguimiento por Oftalmología en la actualidad. Presentó también lesión tumoral lingual, que requirió tratamiento quirúrgico con diagnóstico histopatológico de hiperplasia mucosa, secundario a cicatrización de lesiones erosivas orales.

En todos los casos se efectuó el diagnóstico en las primeras 72 horas de iniciado el proceso y se impuso tratamiento combinado en Unidad de Cuidados Progresivos Pediátricos, con esteroides sistémicos (metilprednisolona en pulsos) e inmunoglobulinas a dosis pediátricas establecidas. Se realizó la corrección del equilibrio hidroelectrolítico, el mantenimiento nutricional de los casos y un manejo personalizado según el estado de la piel en cada etapa, con una evolución satisfactoria en la totalidad de los pacientes.

Síndrome de DRESS

La reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos, o síndrome de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), es una farmacodermia poco predecible, grave, con mortalidad reportada de 10 a 30 % y que no guarda relación con la dosis empleada.⁽²²⁻²⁴⁾

En 1950, B. H. Chaiken reporta el primer caso de esta enfermedad, pero no es hasta 1966 que se define y se establecen los criterios diagnósticos.^(1,24)

Se distingue de otras reacciones a medicamentos porque cursa con involucro sistémico y cutáneo. El riesgo anual de la población de padecerla es de 1/1000 por cada 10 000 exposiciones a fármaco; su incidencia es de 0,4 casos por millón de habitantes, con predominio del género masculino y la raza negra.^(1,22-24)

La fisiopatogenia exacta es desconocida, pero se han descrito factores predisponentes ambientales como las enfermedades infecciosas; genéticos por presencia de antígenos de histocompatibilidad humana (HLA), como HLA-B150, HLA A0101, Cw0701, B0801, DRB10301, DQA10501, DQB10201, e inmunológicos, mediados en especial por la interleukina-5 (IL-5) liberada por los linfocitos T CD8+ activados, que contribuyen a la generación de eosinofilia en la enfermedad.^(1,25)

En el estudio realizado por Alonso Marín et al.⁽²³⁾ en 2017, se exponen niveles altos de interferón gamma y factor de necrosis tumoral alfa, especialmente en los pacientes con mayor involucro visceral, lo que coincide con el reporte del año siguiente por Fernández Reyes et al.⁽²²⁾

Los mecanismos que proponen incluyen anomalías enzimáticas que impiden el metabolismo adecuado del fármaco, provocando almacenamiento de metabolitos, los cuales funcionan como haptenos y al unirse a proteínas endógenas desencadenan la respuesta inmune inflamatoria. Se ha descrito la presencia de un desencadenante viral, principalmente la reactivación de algún tipo de herpes virus 6 y 7. Esta teoría es apoyada por el hallazgo en estudios de respuesta inmune específica contra el virus de Epstein-Barr y citomegalovirus, en algunos de los pacientes estudiados.^(1,13,14,17)



El cuadro clínico inicia en un lapso de dos a seis semanas después de la interacción con el fármaco, con una presentación heterogénea. En el período prodrómico hay prurito y distermia. Otros autores refieren inicio con fiebre, alteración del estado general y linfadenopatía, lo que se corresponde con los casos atendidos en el hospital. El estudio del Registro Internacional de Reacciones Cutáneas Graves Adversas a Medicamentos (RegiSCAR), refiere la disfagia como manifestación inicial y la linfadenopatía de aparición más tardía (dos días después de las manifestaciones cutáneas). La dermatosis es más sugerente del DRESS cuando abarca más del 50 % de la superficie corporal total y está asociada a edema facial (de predominio periorbitario y centofacial), púrpura o descamación. En el 30 % de los casos la dermatosis puede progresar a una dermatitis exfoliativa y abarcar más del 90 % de la superficie corporal total.⁽²²⁻²⁵⁾

Con el transcurso del tiempo, los criterios diagnósticos han variado por cada autor o grupo de trabajo dedicado al estudio de esta enfermedad. Se muestra mayor especificidad para el diagnóstico definitivo del síndrome de DRESS. En el artículo de Fernández Reyes et al.⁽²²⁾ se plantea que Bocquet y colaboradores establecen tres criterios determinantes para su definición. Por su parte, el RegiSCAR propone siete, de los cuales deben estar presentes tres de los cuatro criterios mayores, como son: fiebre > 38 °C, linfadenopatías en más de dos cadenas ganglionares, afectación de al menos un órgano y las anomalías hematológicas (linfocitosis, linfopenia, eosinofilia, plaquetopenia), unido a la presencia de manifestaciones dermatológicas, la sospecha de reacción adversa a fármacos y la necesidad de hospitalización.

La Sociedad Dermatológica de Japón (J-SCAR), que investiga desde hace varios años esta patología, desarrolla otra serie de criterios con similitudes y diferencias descritos anteriormente. Incluyen la activación del herpes virus 6, y plantean que para establecer el diagnóstico definitivo deben existir los primeros cinco aspectos de los siete propuestos, con una puntuación final en cuanto al número de ellos presentes: (<2 no DRESS; 2-3 posible; 4-5 caso probable, >5 caso definitivo). En la figura 2 se representan las tres clasificaciones en cuanto a criterios diagnósticos establecidos hasta la fecha.⁽²²⁻²⁷⁾

El involucro sistémico incluye alteración hepática, hematológica, renal, pulmonar, cardíaca, neurológica, gastrointestinal y endocrina. El hígado es el órgano afectado con mayor frecuencia, seguido del riñón con presencia de nefritis intersticial hasta en un 30 % de los pacientes, y en tercer lugar el pulmón.

Las anomalías de laboratorio son leucocitosis con eosinofilia ($\geq 1,5 \times 10^9/L$) y linfocitos atípicos que pueden ser indicador de daño hepático. A nivel pulmonar predominan las neumonías intersticiales con o sin derrame pleural.



Bocquet et al	RegiSCAR	J-SCAR
Erupción cutánea relacionada a fármacos*	Erupción cutánea aguda*	Erupción maculopapular desarrollada en más de 3 semanas después de comenzar el tratamiento con algún fármaco
Anormalidades hematológicas*: Eosinófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$; Linfocitos atípicos	Hospitalización*	Síntomas clínicos persistentes después de la discontinuación del fármaco causal
Involucro Sistémico*: Adenopatías ≥ 2 cm de diámetro; Hepatitis con elevación de transaminasas ≥ 2 veces lo normal; Nefritis intersticial; Neumonitis Intersticial; Miocarditis	Sospecha de reacción causada por fármacos* Fiebre $> 38^{\circ}C^{**}$ Crecimiento de ganglios linfáticos en ≥ 2 sitios** Involucro de ≥ 1 órgano interno** Anormalidades hematológicas**: Linfocitosis o linfopenia; Eosinofilia; Trombocitopenia	Fiebre $> 38^{\circ}C$ Anormalidades hepáticas (ALT > 100 U/L) o afectación de otros órganos Anormalidades leucocitarias: Leucocitosis ($> 11 \times 10^9/L$); Linfocitos atípicos ($> 5\%$); Eosinofilia ($> 1,5 \times 10^9/L$) Linfadenopatías Reactivación del Herpesvirus-6

Fig. 2. Criterios diagnósticos del síndrome de DRESS.

El diagnóstico histopatológico cutáneo está dado por espongirosis o vacuolización de interface e infiltrado linfocítico perivascular con eosinófilos y linfocitos atípicos. La biopsia de ganglio muestra hiperplasia linfoide benigna o un patrón de pseudolinfoma.^(22,24,25)

En el diagnóstico diferencial del síndrome de DRESS, hay que tener presente afecciones que pueden presentar lesiones dermatológicas similares, como son el eritema multiforme mayor o SSJ, la necrólisis epidérmica tóxica, el exantema pustuloso generalizado agudo, el lupus eritematoso inducido por medicamentos, la enfermedad de Kawasaki, los exantemas infecciosos virales y la enfermedad de Still o artritis ideopática juvenil y el pseudolinfoma inducido por medicamentos.⁽²³⁻²⁸⁾

El manejo debe ser multidisciplinario y debe hacerse en la Unidad de Cuidados Intensivos. Tanto el retiro del fármaco desencadenante como la administración de corticoesteroides orales deben ser inmediatos. Debido a la alta morbimortalidad, el umbral para el uso de esteroides orales debe ser bajo y se deben seguir empleando hasta la normalización de los parámetros de laboratorio. Después se inicia la reducción de la dosis en un lapso de 8 a 12 semanas.⁽²⁴⁻²⁶⁾

El pronóstico es bueno en la mayoría de los enfermos si se establece el diagnóstico y tratamiento oportuno y adecuado. Las manifestaciones clínicas suelen remitir en 6 semanas y se sugiere monitorizar a estos pacientes en la búsqueda de enfermedades autoinmunes. La pancitopenia, la trombocitopenia y el involucro multisistémico se asocian con un mal pronóstico. La mortalidad se ha estimado de un 10 a un 30 %, y es la necrosis hepática la causa más frecuente.^(1,12,27,28)



Todos los casos atendidos por esta causa en el centro hospitalario, cumplieron los criterios diagnósticos descritos en la literatura. El hígado fue el órgano más afectado en los pacientes. Acompañaron el proceso, fiebre mayor de 38 °C, linfadenopatías, *rash* maculopapuloso diseminado, con evolución purpúrica de más de dos semanas de evolución y descamación laminar posterior; edema facial, fisuras labiales, eosinofilia periférica, hepatoesplenomegalia y toma marcada del estado general. Se realizó seguimiento y tratamiento multidisciplinario en sala de Cuidados Progresivos Pediátricos, con supresión del fármaco desencadenante (carbamazepina) y tratamiento tópico y parenteral con esteroides. Se obtuvo una evolución satisfactoria de todos los pacientes.

En los últimos años ha existido en el hospital un incremento de los ingresos por reacciones medicamentosas graves, lo que puede estar relacionado, según opinión de la autora, con un mejor conocimiento de los síntomas y signos por parte del personal médico en su valoración inicial, que permite establecer un diagnóstico presuntivo oportuno; por el uso, en ocasiones de forma indiscriminada, de medicamentos como: antibióticos, antipiréticos, antiinflamatorios, en cuadros infecciosos; por la combinación de tratamientos por enfermedades concomitantes, y por el debut de epilepsias o crisis convulsivas infantiles, que requieren terapias con anticonvulsivantes, que son los principales fármacos desencadenantes. Pudieran existir otros factores, que serían motivo de futuras investigaciones.

CONCLUSIONES

Las farmacodermias graves en la infancia tienen una morbimortalidad elevada. El diagnóstico temprano y la administración del tratamiento adecuado pueden mejorar el pronóstico. Resulta imprescindible identificar los marcadores de severidad en la infancia, para monitorizar la evolución e iniciar el tratamiento específico y de soporte que permita la detención, curación y prevención de las complicaciones y secuelas de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Suástegui-Rodríguez I, Campos-Jiménez KI, Domínguez-Cherit J, et al. Reacciones cutáneas adversas a medicamentos. Rev Med Inst Mex Seguro Soc [Internet]. 2018 [citado 03/03/2020]; 56(1): 64-70. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2018/im181j.pdf>
2. Zaragoza-Mora JI, Martínez-Herrera E, Monroy-Prado GA, et al. Farmacodermias agudas en niños. Prevalencia en un hospital de tercer nivel en México. Dermatología CMQ [Internet]. 2019 [citado 03/03/2020]; 17(3):161-5. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/cosmetica/dcm-2019/dcm193b.pdf>



3. Ponnusankar S, Tejaswini M, Chaitanya M. Assessment of Adverse Drug Reactions Based on Spontaneous Signals at Secondary Care Public Hospital. *Indian J Pharm Sci.* 2015; 77(4): 490-93. Citado en PubMed; PMID: 26664067.
4. Esteban-Jiménez O, Navarro-Pemán C, González-Rubio F, et al. Análisis de la incidencia y de las características clínicas de las reacciones adversas a medicamentos de uso humano en el medio hospitalario. *Rev Esp Salud Pública [Internet].* 2017 [citado 03/03/2020]; 91: 22. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272017000100424
5. Porto-Arceo JA. Reacciones adversas a medicamentos. Generalidades. Criterios de derivación. *Protoc diagn ter pediatr [Internet].* 2019 [citado 03/03/2020]; 2: 285-95. Disponible en: https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/20_ra_medicamentos_generalidades.pdf
6. Alfonso-Orta I, Jiménez-López G, Lara-Bastanzuri C. Efectos adversos dermatológicos por antibacterianos. Sistema cubano de farmacovigilancia. 2007-2009. *Rev Electrón Bioméd [Internet].* 2012 [citado 03/03/2020]; 1: 41-9. Disponible en: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:3vm198Oc7doJ:https://biomed.uninet.edu/2012/n1/alfonso.html+%&cd=1&hl=es&ct=clnk&gl=cu>
7. Jiménez-López G, Tasé Martínez MJ, Núñez AH. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas mortales. Cuba 2000-2008. *Rev Electrón Bioméd [Internet].* 2012 [citado 12/09/2019]; 2. Disponible en: <https://biomed.uninet.edu/2012/n2/jimenez.pdf>
8. Alfonso-Orta I, Jiménez-López G, Broche-Villarreal L, et al. Reacciones adversas graves y mortales a los antimicrobianos. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012. *Rev Cubana Med Gen Integr [Internet].* 2013 [citado 12/09/2019]; 29(4): 312-27. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252013000400005
9. Sienra-Monge JJ, Navarrete-Rodríguez EM, Chávez-Flores U, et al. Anafilaxia en niños y adultos: prevención, diagnóstico y tratamiento. *Rev CONAMED [Internet].* 2019 [citado 12/09/2019]; 24(3): 107-64. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/conamed/con-2019/con193a.pdf>
10. Santos-Muñoz L, Jiménez-López G, Alfonso-Orta I. Caracterización de las reacciones adversas a medicamentos de baja frecuencia de aparición. *Rev Cubana Sal Púb [Internet].* 2018 [citado 12/09/2019]; 44(1): 71-85. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-34662018000100071
11. González-Díaz SN, Arias-Cruz A, Monge-Ortega OP. Reacciones adversas inmunitarias y no inmunitarias a fármacos de uso perioperatorio. *Rev Alerg Mex [Internet].* 2019 [citado 12/09/2019]; 66(1): 99-114. Disponible en: <https://revistaalergia.mx/ojs/index.php/ram/article/view/541/1023>



12. Sapia E, Lascano F, García Zubillaga P, et al. Pustulosis Exantemática Aguda Generalizada. Rev Hosp Niños (B. Aires) [Internet]. 2019 [citado 12/09/2019]; 61(274): 159-64. Disponible en: <http://revistapediatria.com.ar/wp-content/uploads/2019/10/Revista-274-5-Pustulosis-exantema%CC%81tica-aguda.pdf>
13. Akinci B, Siviş ZÖ, Şahin A, et al. Síndrome de Stevens-Johnson asociado al tratamiento con metotrexato de la leucemia linfoblástica aguda: a propósito de un caso. Arch Argent Pediatr [Internet]. 2018 [citado 12/09/2019]; 116(3): 459-62. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2018/v116n3a26.pdf>
14. Paredes-Lascano P, Robalino-Quintana M, Aosta-Acosta E, et al. Síndrome de Stevens-Johnson en edad pediátrica. INSPILIP. 2018 ene-jun; 2(1): 1-16. Citado en LILACS; ID: biblio-98716.
15. Bonilla-Rojas J, Hernández-Cabeza A, Villasís-Keever MA, et al. Síndrome de Stevens-Johnson en pediatría, reporte de un caso por el uso de antiepilépticos. Rev Mex Pediatr [Internet]. 2018 [citado 12/09/2019]; 85(6): 226-9. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/pediat/sp-2018/sp186g.pdf>
16. Barbosa-Moreno L, Salas-Alanís J, Ocampo-Garza J, et al. Urgencias dermatológicas. Dermatol Rev Mex [Internet]. 2015 [citado 12/09/2019]; 59(1): 26-38. Disponible en: <https://dermatologiarevistamexicana.org.mx/article/urgencias-dermatologicas/>
17. Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, et al. EAACI position paper on how classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. Allergy. 2019 Jan; 74(1): 14-27. Citado en PubMed; PMID: 30028512.
18. Hidalgo-Parra I, La Forgia MP, Noguera M, et al. Guías de evaluación, diagnóstico y tratamiento de las reacciones adversas cutáneo mucosas graves más frecuentes [Internet]. Buenos Aires: Editorial Biotecnológica S.R.L.; 2020 [citado 03/03/2020]. Disponible en: <https://sad.org.ar/wp-content/uploads/2020/04/Gu%C3%ADa-de-abordaje-y-manejo-inicial-....pdf>.
19. Estrella-Alonso A, Aramburu JA, González-Ruiz MY, et al. Necrolisis epidérmica tóxica: un paradigma de enfermedad crítica. Rev bras ter intensiva [Internet]. 2017 [citado 03/03/2020]; 29(4): 499-508. Disponible en: <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20170075>
20. Barron SJ, Del Vecchio MT, Aronoff SC. Intravenous immunoglobulin in the treatment of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a meta-analysis with meta-regression of observational studies. Int J Dermatol. 2015; 54(1): 108-15. Citado en PubMed; PMID: 24697283.
21. González-Herrada C, Rodríguez-Martín S, Cachafeiro L, et al. Cyclosporine Use in Epidermal Necrolysis is Associated with an Important Mortality Reduction: Evidence from Three Different Approaches. J Invest Dermatol. 2017 Oct; 137(10): 2092-100. Citado en PubMed; PMID: 28634032.



22. Fernández-Reyes MM, Ramírez-Rosales A, Guerrero-Izaguirre I, et al. Síndrome DRESS. *Dermatol Rev Mex* [Internet]. 2018 [citado 03/03/2020]; 62(6):522-28. Disponible en: <https://dermatologiarevistamexicana.org.mx/article/sindrome-dress/>
23. Alonso Marín J, Ortega MA, Sánchez IP, et al. Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con exantema, eosinofilia y síntomas sistémicos inducido por carbamazepina. Presentación de caso. *Biomédica* [Internet]. 2017 [citado 12/02/2020]; 37(2):150-7. Disponible en: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/3170>
24. Casal-Beloy I, García-Novoa MA, García-González M, et al. Síndrome de DRESS en el diagnóstico diferencial de las complicaciones postquirúrgicas. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2019 [citado 12/02/2020]; 42(1):89-92. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272019000100012
25. Silva-Tirado MP. Síndrome DRESS. *Med Int Méx* [Internet]. 2019 mar-abr [citado 02/03/2020]; 35(2):325-31. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2019/mim192r.pdf>
26. Pereira-Ospina RP, Bejarano-Quintero AM, Suescún Vargas JM, et al. Síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos debido a la carbamazepina. Caso pediátrico. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2018 [citado 22/01/2020]; 116(3):433-6. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2018/v116n3a20.pdf>
27. Gómez-Cerdas MT, Corrales-Morales TM, Ugalde-Jiménez O. Síndrome de DRESS: abordaje diagnóstico y terapéutico. *Rev Médica Sinergia* [Internet]. 2019 [citado 02/03/2020]; 4(6):60-72. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2019/rms196g.pdf>
28. Sosa-Coltro A, Ordóñez-Godoy M, Bú-Figueroa E. Síndrome de DRESS: Presentación de caso y revisión de literatura. *Rev Med Hondur* [Internet]. 2017 [citado 02/03/2020]; 85(3-4). Disponible en: <https://revistamedicahondurena.hn/assets/Uploads/Vol85-3-4-2017-11.pdf>

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Sabido-Toledo L. Reacciones cutáneas adversas graves en la infancia. *Rev. Méd. Electrón* [Internet]. 2021 Nov.-Dic. [citado: fecha de acceso]; 43(6). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/3835/5313>

