

Pediatría

saberes y argumentos compartidos
Viviendo desde el asombro.



**UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA**

Facultad de Medicina

Capítulo 16

Toxicodermias

María Natalia Mejía Barreneche

Médica especialista en Dermatología

Docente Universidad de Antioquia

Dermatóloga del Hospital Infantil San Vicente Fundación.

María Carolina Arroyave Toro

Residente de pediatría

Facultad de Medicina - Universidad de Antioquia.

Leidy Viviana Mendoza Uribe

Residente de pediatría

Facultad de Medicina - Universidad de Antioquia.

Pediatría

saberes y argumentos compartidos
Viviendo desde el asombro.



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA

Facultad de Medicina

Guía para el aprendizaje

¿Qué debes repasar antes de leer este capítulo?

- Lesiones primarias cutáneas.
- Mecanismos inmunológicos de las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad.

Los objetivos de esta lectura serán:

- Conocer los tipos más frecuentes de toxicodermias en la edad pediátrica.
- Reconocer la importancia de realizar un diagnóstico oportuno y un tratamiento adecuado.
- Proporcionar herramientas para un abordaje inicial de esta patología diversa.

Definición

Según la Organización Mundial de la Salud, cuando un medicamento desencadena una respuesta indeseada y perjudicial a las dosis habituales utilizadas para prevenir, diagnosticar o tratar enfermedades, o incluso para ajustar funciones fisiológicas, estamos ante una reacción adversa. En este contexto, las toxicodermias se presentan como expresiones cutáneas secundarias a la administración de medicamentos (2).

¿Por qué es importante estudiar y comprender este tema?

Aunque la presencia de esta entidad en la edad pediátrica no es infrecuente, lamentablemente, su subregistro es evidente (1). Este fenómeno cobra mayor relevancia en esta población, donde los cambios dinámicos en la absorción, distribución, metabolismo y excreción de medicamentos hacen a los niños potencialmente más susceptibles a este tipo de reacciones adversas y que frecuentemente los medicamentos son recetados de manera no autorizada o fuera de las indicaciones aprobadas (4). Esta situación puede generar una considerable inquietud entre los padres, y constituye hasta un 35 % de todas las reacciones adversas a medicamentos (1). Asimismo, de forma interesante, alrededor del 2,5 % de los pacientes

bajo tratamiento farmacológico pueden experimentar reacciones cutáneas, y este porcentaje puede elevarse hasta un 12 % si se trata de antibióticos. Entre los otros culpables frecuentes se encuentran los anticonvulsivantes y agentes dermatológicos (2).

Es por eso que más allá de ser simplemente un brote cutáneo, este fenómeno puede ser una causa significativa de morbilidad, al presentar variaciones que, en algunos casos, pueden poner en peligro la vida misma (1). Este escenario destaca la importancia de una vigilancia activa y una comprensión más profunda de sus implicaciones y las particularidades que rodean las reacciones adversas en la población pediátrica (1,4).

¿Cuáles son los principales desafíos en el diagnóstico y tratamiento de toxicodermias en niños?

El mayor reto que enfrentamos reside en la sutil similitud que esta entidad puede compartir con otras, como las infecciones virales (1); adicionalmente, la literatura en los niños es escasa y los datos que se exportan a partir de la literatura de los adultos no es precisa para la presentación de esta entidad en la niñez y las variaciones que puede presentar (3). Es por ello que la impresión clínica inicial y un interrogatorio meticuloso se vuelven vitales, especialmente cuando el paciente está bajo tratamiento con varios medicamentos (1).

El primer paso es adentrarse en la morfología, para comprender la lesión primaria y detallar minuciosamente sus características (Tabla 1), junto con la observación de síntomas que puedan indicar la afectación de otros sistemas. Asimismo, no sólo es crucial examinar los medicamentos recientes, sino también los que se toman de manera crónica, incluidos posibles tratamientos herbales que podrían contribuir o desencadenar la reacción. Sin embargo, es importante destacar que la mayoría de estas reacciones se manifiestan en la primera semana de administración del medicamento (1).

Aunque los estudios paraclínicos no desempeñan un papel crucial en la determinación de la etiología, son esenciales para evaluar la toxicidad sistémica. Por lo tanto, siempre es recomendable solicitar un hemograma completo, así como pruebas de función renal y hepática. Este enfoque integral nos permite abordar completamente esta compleja entidad (1).

Tabla 1. Clasificación morfológica de erupciones medicamentosas.

Exantemática	
Simple	Erupciones morbiliformes, maculopapulares o escarlatiniformes.
Compleja	Síndrome de Hipersensibilidad Inducido por Medicamentos (DRESS).
Urticariforme	
Simple	Urticaria.
Compleja	“Enfermedad suero like”.
Pustular	
Simple	Acneiforme.
Compleja	Pustulosis exantemática aguda generalizada.
Ampollosa	
Simple	Pseudoporfiria.
Compleja	Pénfigo inducido por medicamentos. Pénfigo ampolloso inducido por medicamentos. Dermatosis ampollosa por IgA. Steven Jhonson, Necrólisis epidérmica tóxica (NET), Necrolisis epidérmica tóxica.
Misceláneas	
Erupción cutánea fija por medicamentos	
Hidradenitis ecrina neutrofílica	
Erupciones causadas por agentes biológicos	
Lupus inducido por medicamentos	

Adaptado de Heelan K, Shear NH. *Cutaneous drug reactions in children: An update. Paediatr Drugs [Internet]. 2013;15(6):493–503*

¿Existen patrones específicos según la presentación clínica?

Se presentan diversos patrones y tipos de reacciones que

brindan orientación sobre el medicamento implicado y el manejo más apropiado. No obstante, es crucial destacar que hay signos clínicos específicos que pueden despertar sospechas tempranas de una reacción aguda (**Tabla 2**).

Tipo de reacción	Hallazgos
Reacciones tempranas	Prurito extenso.
	Rinoconjuntivitis, síntomas respiratorios obstructivos, náuseas y vómito.
	Prurito alrededor de la boca, en las palmas y las plantas.
	Eritema súbito de la piel en conjunto con rinitis y conjuntivitis.
Reacciones tardías	Fiebre, malestar.
	Hallazgos persistentes a pesar de la suspensión del medicamento.
	Linfadenopatías.
	Dolor y ardor en la piel.
	Lesiones ampollosas.
	Compromiso de mucosas.
	Edema facial y eritema periférico.
	Lesiones confluentes y extensas.
	Eosinofilia.
	Compromiso hepático.

Adaptado de Yazicioglu M. Approach to drug allergies in the childhood. Turk Pediatri Ars. 2014;49(2):99–103

A continuación, se mencionan algunos de los patrones que se pueden observar en la edad pediátrica:

Erupciones exantemáticas

- **Erupciones morbiliformes, maculopapulares o escarlatiniformes:** estas manifestaciones cutáneas destacan como las más frecuentes y su incidencia puede intensificarse en presencia de infecciones virales. Se distinguen por la presencia de lesiones primarias, tales como máculas y/o pápulas eritematosas, que inician en el tronco y se generalizan, el prurito es un síntoma común (**Figura 1**). Suelen manifestarse aproximadamente 7 a 14 días después de la instauración de un nuevo tratamiento medicamentoso y en los que haya una sensibilización previa la erupción se puede instaurar en horas (1, 2). El brote se resuelve en 7 a 14 días y puedes tener una fase descamativa al mejorar el eritema. Los medicamentos comúnmente implicados son los betalactámicos, los anticonvulsivantes y las sulfonamidas (2).

En términos de manejo, el enfoque general es sintomático, con la consideración de suspender el fármaco implicado. En los casos donde el medicamento es esencial, se puede contemplar la continuación de este junto con un tratamiento sintomático del brote. Este último podría involucrar el uso de antihistamínicos orales, emolientes y corticosteroides tópicos para aliviar los síntomas y mejorar el confort del paciente. Dentro de los diagnósticos diferenciales se encuentran el síndrome de shock tóxico, la fiebre escarlatina, la enfermedad aguda de injerto contra huésped, la enfermedad de Kawasaki y la artritis idiopática juvenil, pues plantean desafíos diagnósticos (1).



Figura 1. Brote maculopapular localizado en la espalda de una adolescente.

Foto del archivo personal Dra. María Natalia Mejía.

- **Síndrome de Hipersensibilidad Inducido por Medicamentos (DRESS):** aunque infrecuente en la infancia, la sospecha de este síndrome debe plantearse en presencia de fiebre y afectación multisistémica, ya que se trata de una condición grave con una tasa de mortalidad que puede llegar hasta el 10 % y se pueden presentar secuelas tardías (5). Suele manifestarse aproximadamente de 2 a 8 semanas después de la exposición al medicamento, pero en niños puede ser más temprana, presenta una variada gama de lesiones cutáneas que incluyen no sólo un brote exantemático, sino también púrpura, queilitis, vesículas, ampollas y lesiones en diana (1,5); además, otras manifestaciones extracutáneas como fiebre, linfadenopatías, síntomas gastrointestinales y anormalidades de laboratorio como eosinofilia y linfocitos atípicos. El edema facial es muy característico de esta entidad.

Este síndrome puede afectar diversos órganos, y es el hígado uno de los más comúnmente comprometidos, incluso llegando a desarrollar una hepatitis fulminante. Otros órganos afectados son: el sistema nervioso central, el riñón, el corazón y los pulmones. Los medicamentos más se asocian a esta condición incluyen anticonvulsivantes como fenitoína, carbamazepina y fenobarbital, así como lamotrigina, algunos antibióticos y las sulfonamidas (1).

Pediatría

saberes y argumentos compartidos
Viviendo desde el asombro.



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA

Facultad de Medicina

Para abordar esta entidad puede ser de utilidad el uso del Sistema de puntuación del Registro Europeo de Reacciones Cutáneas Graves para DRESS, por sus siglas en inglés (**Tabla 3**). Para su manejo, es esencial retirar el medicamento implicado, acompañado del uso de corticosteroides sistémicos

e incluso inmunoglobulina. El manejo integral se vuelve crucial no solo para aliviar los síntomas agudos, sino también para prevenir complicaciones graves asociadas a esta compleja condición (1).

Tabla 3. Sistema de puntuación del Registro Europeo de Reacciones Cutáneas Graves (RegiSCAR) para el diagnóstico del síndrome DRESS.

Criterios	Score			
	-1	0	+1	+2
Fiebre > 38,5 °C (central) o más de 38 °C axilar	No	Sí		
Linfadenopatías (>2 sitios, >1 cm)		No	Sí	
Eosinofilia				
Eosinófilos		No/desconocido	700 - 1.490	>1.500
Eosinófilos, si leucocitos < 4 x 10 ⁹ /L		No/desconocido	10 – 19,9 %	>20 %
Linfocitos atípicos		No/desconocido	Sí	
Compromiso cutáneo				
Extensión del compromiso (>50 % del área corporal total)		No/desconocido	Sí	
Brote sugestivo de DRESS*	No	Desconocido	Sí	
Biopsia sugestiva de DRESS	No	Si/Desconocido		

Compromiso orgánico				
Uno		No/desconocido	Sí	
Dos o más		No/desconocido		Sí
Resolución > 15 días	No/desconocido	Sí		
Por lo menos 3 estudios negativos para excluir posibles diagnósticos diferenciales		No/desconocido	Sí	

*Edema facial, descamación psoriasiforme, lesiones infiltrativas y lesiones purpúricas comprometiendo áreas diferentes a las piernas.

**Definitivo (puntuación > 5), probable (puntuación 4-5), posible (puntuación 2-3) o descartado (puntuación < 2) según la puntuación obtenida.

Adaptado de *Manieri E, Dondi A, Neri I, Lanari M. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome in childhood: a narrative review. Front Med (Lausanne). 2023;10*

Erupciones urticariformes

- **Urticaria simple:** Este tipo de urticaria se manifiesta en aproximadamente el 15 - 20 % de los casos y representa cerca del 5 % de todas las reacciones adversas a medicamentos. Se trata de una respuesta de hipersensibilidad tipo I, caracterizada por la presencia de habones que duran menos de 24 horas. Las lesiones varían en tamaño, en ocasiones se fusionan formando habones mapiformes de gran tamaño (1).

Es esencial destacar la importancia de documentar la presencia de síntomas sistémicos, ya que pueden ser indicativos de un choque anafiláctico. Como se ha mencionado anteriormente, la primera medida ante este tipo de urticaria es retirar el medicamento desencadenante, seguido por el inicio de un tratamiento que comúnmente incluye antihistamínicos. En caso de anafilaxia se usa adrenalina y los esteroides sistémicos se dejan para casos refractarios (1).

- **Urticaria compleja “enfermedad del suero Like”:** Aunque es poco frecuente en la edad pediátrica, suele ser más común en lactantes y niños. Se presenta de 1 a

3 semanas después de la exposición al desencadenante y se manifiesta con brote urticariforme, fiebre, malestar general y artralgias. Además, puede ir acompañada de linfadenopatías y eosinofilia, lo que añade complejidad a su cuadro clínico.

Este tipo de urticaria compleja ha sido especialmente vinculado con el uso de cefaclor, aunque también se ha observado su asociación con agentes biológicos, antimicóticos, diversos antibióticos y la administración de inmunoglobulina. Aunque su aparición en la edad pediátrica es poco común, la variabilidad en la presentación y los factores desencadenantes subrayan la importancia de considerar este cuadro en la evaluación de reacciones cutáneas en niños y lactantes.

Erupciones pustulares

- **Acneiforme:** A diferencia del acné convencional, esta variante puede extenderse a brazos y piernas, siendo un brote muy monomórfico (**Figura 2**). El riesgo de su aparición se vincula directamente con la dosis y duración de la terapia, así como con antecedentes de acné severo en el paciente. Agentes como bromuros, yoduros,

Pediatría

saberes y argumentos compartidos
Viviendo desde el asombro.



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA

Facultad de Medicina

hormona adrenocorticotrópica, corticosteroides, isoniazida, andrógenos, fenitoína y litio están asociados con su desarrollo.

Contrario al enfoque utilizado para otras erupciones discutidas hasta el momento, el manejo de esta variante acneiforme puede beneficiarse de tratamientos tópicos como el peróxido de benzoilo, antibióticos tópicos (clindamicina y eritromicina) y tretinoína tópica.



Figura 2. Erupción acneiforme secundaria al uso de corticosteroides sistémicos.

Foto del archivo personal Dra. María Natalia Mejía.

- **Pustulosis exantemática aguda generalizada:** esta condición, rara en la población pediátrica, presenta una incidencia de 1 a 5 casos por millón en la población general. Se ha registrado en pacientes sometidos a tratamientos con aminopenicilinas, cefixima, clindamicina, paracetamol, citarabina, vancomicina y labetalol. Adicionalmente, también se ha descrito en el contexto de infecciones virales como parvovirus, coxsackie, citomegalovirus, y en infecciones bacterianas como *Chlamydia pneumoniae* y *Mycoplasma pneumoniae*; puede llegar a ser más común en este contexto en la población pediátrica.

Está caracterizada por su curso autolimitado. Inicia con un brote, eritemato-edematoso que predomina en grandes pliegues que luego se asocia a la aparición de múltiples pústulas, no foliculares estériles que pueden coalescer, seguida de una fina descamación, sin dejar cicatrices evidentes (**Figura 3**). Se asocia a fiebre. El manejo de la

pustulosis exantemática aguda generalizada implica el uso de corticosteroides para controlar los síntomas y favorecer una resolución más rápida.



Figura 3. Múltiples pústulas no foliculares que asientan sobre una placa eritematoedematosa en ambos muslos.

Foto del archivo personal Dra. María Natalia Mejía.

Erupciones ampollasas

- **Dermatosis ampollasa por IgA:** Es una enfermedad ampollasa subepidérmica autoinmune con depósitos de IgA de disposición lineal en la zona de membrana basal, aunque poco frecuente en pediatría, se caracteriza por la presencia de ampollas tensas en forma anular, desencadenado por fármacos como: antibióticos (principalmente vancomicina), AINES y diuréticos e infecciones (1).
- **Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET):** Son variantes clínicas de la misma reacción ampollasa grave a un fármaco. Se caracteriza por una apoptosis generalizada de queratinocitos, lo que resulta en un desprendimiento epidérmico extenso. Aquellos que afectan el 10 % de la superficie corporal (SFC) se clasifican como SSJ, entre el 10 % al 30 % síndrome de sobreposición SSJ/TEN y >30 % como NET. Es importante determinar el grado de compromiso, ya que la mortalidad para NET es del 25 - 30 % y para SSJ 1 - 5 % (1). Los medicamentos implicados son principalmente antiepilépticos, antibióticos sulfamidas, AINES y agentes quimioterapéuticos.

Actualmente se propone una serie de criterios clínicos para diferenciar reacciones cutáneas graves ampollosas según su etiología, en donde el SSJ y NET se denominan necrólisis epidérmica inducida por fármacos (DEN) y se caracteriza por todos los siguientes: eritema rápidamente progresivo y desprendimiento epidérmico, antecedentes de medicación relevante (exposición dentro de 4 a 28 días) y, si se realiza biopsia de piel, histología que excluye otros diagnósticos.

También debe tener al menos 2 de los siguiente: mucositis erosiva de 2 o más sitios, (Figura 4) ≥ 10 % de SFC máxima desprendida o desprendible y signos o síntomas constitucionales y específicos del sitio (piel sensible, distribución generalizada con diseminación centrífuga y una morfología de diana plana atípica) (3).

Se manifiesta con un pródromo que dura 48 a 72 horas con malestar general, fiebre y anorexia que luego se asocia a máculas oscuras que rápidamente evolucionan a ampollas y desprendimiento epidérmico extenso.

Pueden aparecer síntomas por la pérdida de la barrera epidérmica, como hipotermia, deshidratación y sepsis; hasta un 30 % puede tener síndrome de dificultad respiratoria, colitis, hepatitis, nefritis.

El manejo de estos pacientes debe realizarse en unidad de cuidados intensivos e incluye como primera medida retirar el medicamento sospechoso, medidas de apoyo como hidratación, cuidado de heridas y soporte nutricional, antibióticos si hay hemocultivos positivos o signos clínicos de infección sistémica. En uso de corticoesteroides es controvertido. Algunas pautas incluyen el uso de inmunoglobulina intravenosa y más recientemente se viene usando la ciclosporina (1).

Dentro de los diagnósticos diferenciales se encuentra el eritema multiforme (clásica diana elevada), la erupción mucocutánea infecciosa reactiva como la desencadenada *Mycoplasma pneumoniae* y otras infecciones (3).



Figura 4. Paciente con mucositis erosiva de los labios y mucosa oral secundaria al Síndrome de Stevens-Johnson.

Foto sección de Dermatología, Universidad de Antioquia.

Misceláneas

- **Erupción cutánea fija por medicamentos:** Representa 10 - 14 % de las reacciones cutáneas a medicamentos en niños. Se caracteriza por pápulas o placas bien delimitadas, solitarias o múltiples de color rojo oscuro a violeta, altamente pruriginosas que puede comprometer labios, tronco, piernas, brazos y genitales. Usualmente se resuelven en 7 a 10 días, pero la hiperpigmentación puede persistir durante años. En pacientes previamente sensibilizados, se desarrolla un brote en el mismo sitio después de una nueva exposición.

Pediatría

saberes y argumentos compartidos
Viviendo desde el asombro.



UNIVERSIDAD
DE ANTIOQUIA

Facultad de Medicina

Dentro de los fármacos implicados están los antihistamínicos (difenhidramina, hidroxizina, loratadina), antimicrobianos (amoxicilina, vancomicina), analgésicos (paracetamol, ibuprofeno, nimesulida, naproxeno, metamizol), anticonvulsivos (fenitoína, fenobarbital) y otros agentes metilfenidato. La piedra angular del tratamiento es la interrupción del fármaco causal y esteroides tópicos (2).

Mensajes indispensables

- El abordaje inicial de las toxicodermias incluye una historia clínica detallada y una evaluación clínica basada principalmente en la morfología de la lesión primaria.
- Los signos sistémicos pueden ayudar a diferenciar una erupción farmacológica cutánea simple de una erupción farmacológica grave o compleja.
- La piedra angular del manejo es el retiro del fármaco causante o sospechoso.
- Es necesario proporcionar el nombre del medicamento y cualquier medicamento potencial que pueda tener una reacción cruzada.

Bibliografía

1. Heelan K, Shear NH. Cutaneous drug reactions in children: An update. *Paediatr Drugs* [Internet]. 2013;15(6):493–503. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23842849/>
2. Crisafulli G, Franceschini F, Caimmi S, Bottau P, Liotti L, Saretta F, et al. Mild cutaneous reactions to drugs. *Acta Biomed*. 2019;90(3-S). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30830060/>
3. Ramien ML, Bahubeshi A, Lara-Corrales I, Pope E, Levy ML, Nopper AJ, et al. Blistering severe cutaneous adverse reactions in children: proposal for paediatric-focused clinical criteria. *Br J Dermatol*. 2021;185(2):447–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33730370/>

4. Fabiano V, Mameli C, Zuccotti GV. Adverse drug reactions in newborns, infants and toddlers: pediatric pharmacovigilance between present and future. *Expert Opin Drug Saf*. 2012;11(1):95–105. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21548838/>

5. Yazicioglu M. Approach to drug allergies in the childhood. *Turk Pediatri Ars*. 2014;49(2):99–103. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5152/tpa.2014.1944>

6. Manieri E, Dondi A, Neri I, Lanari M. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome in childhood: a narrative review. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2023.1108345>