

Farmacodermias en niños

Pharmacodermia in children

Arnaldo B. Aldama Caballero, Victoria B. Rivelli, Graciela Gorostiaga, Gloria Mendoza*

RESUMEN

Introducción: Las Farmacodermias son reacciones adversas a medicamentos que se expresan clínicamente en la piel, anexos y mucosas en forma aislada o combinada con otros órganos o sistemas. Puede afectar todos los grupos etarios.

Objetivos: Determinar la frecuencia, formas clínicas y el porcentaje de presentaciones graves y fatales de las Farmacodermias en niños.

Identificar las drogas más frecuentemente implicadas.

Material y método: Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional en pacientes de 0 a 15 años atendidos en consultorio externo del Servicio de Dermatología o en interconsultas a pacientes internados en el Servicio de Pediatría, ambos del Hospital Nacional en un periodo de 10 años (mayo 1993 – febrero 2003).

Resultados: Se observaron 337 casos de Farmacodermias en todas las edades, 47 de ellos en la franja etaria estudiada (20,2%). La urticaria y el exantema fueron las formas clínicas más frecuentes. El 32% de estos casos fue grave y se registró una mortalidad del 6,3%. Los anticonvulsivantes y analgésicos fueron los principales grupos de drogas involucrados.

Conclusiones: Las Farmacodermias en la edad pediátrica se caracterizan por una importante morbimortalidad (38,3%).

Palabras claves: Farmacodermia – Reacción adversa a medicamentos – Farmacodermias en niños.

SUMMARY

Introduction: Pharmacodermias are adverse drug reactions clinically expressed in the skin and adnexae and mucous membranes, either alone or in combination with other organs or organ systems. All age groups may be affected.

Objectives: To determine the frequency, clinical forms and percentage of severe and fatal presentations of pharmacodermia in children.

To identify the drugs most frequently implicated.

Material and methods: This is a retrospective, descriptive, observational study in patients 0 to 15 years of age seen in consultation at the Dermatology Service or interconsultations in patients hospitalised in the Pediatrics Service, both at the National Hospital, over a 10 year period (May 1993 – February 2003).

Results: Three hundred thirty seven cases of pharmacodermia were seen at all ages, 47 in the age range studied. Urticaria and exanthema were the most frequent clinical forms. Thirty two percent of cases were severe, and mortality rate was 6.3%. Anticonvulsive agents and analgesic medication were the drug groups most frequently involved.

Conclusions: Pharmacodermias in the pediatric population have a high (38.3%) morbidity and mortality.

Key words: Pharmacodermia – Adverse drug reaction – Pharmacodermia in children

INTRODUCCIÓN

Reacción adversa a medicamentos (RAMs) es cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva e inesperada, que ocurre a dosis normalmente utilizadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico, terapia de enfermedad o para modificación de la función fisiológica (OMS). (1,2)

La RAMs puede comprometer a diversos órganos o sistemas, en forma aislada o combinada y cuando existe compromiso cutáneo es llamada Farmacodermia. (3) Llamadas también erupciones por fármacos, Reacciones cutáneas medicamentosas, Toxicodermias, Dermatitis medicamentosas, se expresan clínicamente en la piel, anexos y mucosas (conjuntival, nasal, bucal, genital externa o anal) (4,5). Presentan gran variedad de formas clínicas, mecanismos diversos, numerosas drogas involucradas y un espectro clínico de casos desde localizados a cuadros generalizados con importante morbimortalidad. Afecta a ambos sexos y a todos los grupos etarios. (3 - 5)

OBJETIVOS

1. Determinar la frecuencia de las Farmacodermias en el grupo etario de 0 a 15 años.
2. Precisar las formas clínicas y el porcentaje de formas graves y fatales.
3. Identificar las drogas que más frecuentemente producen las reacciones, su implicancia en las diferentes formas clínicas y las que producen los cuadros graves.
4. Comparar estos hallazgos con los observados en otros grupos etarios.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional realizado en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional en un periodo de 10 años (mayo 1993 – febrero 2003).

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, con edades comprendidas entre 0 y 15 años que provenían del consultorio externo del mencionado Servicio o de

*) Servicio de Dermatología. Hospital Nacional – Itaugua - Paraguay

interconsultas a pacientes internados en el Departamento de Pediatría del mismo Hospital.

El diagnóstico fue clínico, luego de establecer la relación droga-reacción, y los casos fueron clasificados en 1) Leves: la reacción no interfiere con las actividades habituales. 2) Moderada: interfiere pero sin amenazar la vida. 3) Grave: amenaza la vida y requiere hospitalización y 4) Fatal: la reacción o las complicaciones relacionadas a la misma producen la muerte. (2,6)

RESULTADOS

De 11.076 pacientes atendidos en el periodo mencionado, 337 (3%) fueron por Farmacodermias. Los datos consignados a continuación corresponden a los resultados del análisis de 231 casos, por ser las historias recuperadas del archivo del hospital.

La distribución por grupos etarios se presenta en la Tabla 1.

El 20,2% (47 casos) de las Farmacodermias se observó en pacientes de 0 a 15 años. La edad media de este grupo fue de 6,9 años con DE de 4,9.

Formas clínicas: La variedad de formas clínicas se puede observar en la tabla 2. En el grupo atendido en el consultorio externo (21 pacientes) predominó la Urticaria, mientras que en los pacientes internados (26) fue el exantema lo más frecuente.

Estas formas clínicas siguiendo la clasificación ya enumerada fueron agrupadas en: leves 5 pacientes, moderadas 24, graves 15 y 3 fueron fatales Fig. 1. En la tabla 3 se pueden comparar estos hallazgos con los observados en pacientes de 16 a 60 años y en mayores de 60 años.

Tabla 1. Farmacodermias en niños y en mayores de 15 años. Distribución por franjas etarias.

Servicio de Dermatología – HN.

Edad	Nº de casos	% del total	% de 0 - 15 años
< 1 año	6	2,5	12,6
1 – 6 años	12	5,2	25,4
6 – 10 años	15	6,5	32
11 a 15 años	14	6,1	30
> 15 años	184	79,8	-
	231	100%	100%

Sexo : 26 niños y 21 niñas.

Tabla 2. Farmacodermias. Formas clínicas observadas en el grupo etario 0 – 15 años.

Servicio de Dermatología – HN.

URTICARIA: 14 casos (29,7 %)	ECZEMA: 2 casos (4,2 %)
EXANTEMA; 11 casos (23,4 %)	ERITEMA PIGMENTADO FIJO: 2 casos (4,2 %)
ERITRODERMIA: 8 casos (17 %)	ERITEMA MULTIFORME: 1 caso (2,1 %)
SINDROME STEVENS JOHNSON: 4 casos (8,5%)	ERUPCION LIQUENOIDE: 1 caso (2,1 %)
NECROLISIS EPIDERMICA TOXICA: 4 casos (8,5%)	

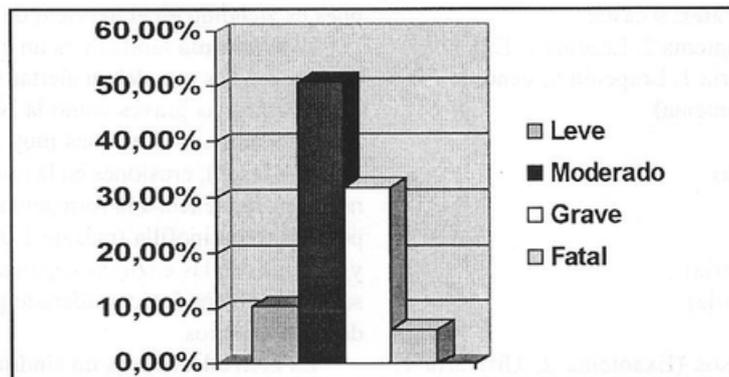


Fig. 1. Farmacodermias. Gravedad de los cuadros clínicos en pacientes de 0 a 15 años. Servicio de Dermatología – HN.

Tabla 3. Farmacodermias. Gravedad de cuadros clínicos en los grupos etarios 0 – 15 años, 15 a 60 años y más de 60 años. Servicio de Dermatología. H.N

	0 – 15 años	16 – 60 años	> 60 años
Leve	5 (10,6 %)	53 (34,4 %)	4 (13,3 %)
Moderado	24 (51 %)	77 (50 %)	15 (50 %)
Grave	15 (32 %)	24 (15,6 %)	9 (30 %)
Fatal	3 (6,3 %)	0 (0%)	2 (6,6 %)
	47 casos	154 (100 %)	30 (100 %)

Los cuadros graves y fatales correspondieron a eritrodermia (8 casos, ninguno fatal), Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) (4 casos, 1 fatal), Necrólisis epidérmica tóxica (NET) (4 casos, 2 fatales) (Figs. 2, 3). Un caso de exantema y otro de urticaria también fueron considerados graves por la intensidad y extensión de las lesiones. De los 8 casos de eritrodermia 2 tuvieron criterios para ser incluidos dentro del Síndrome de Sensibilidad por anticonvulsivantes.

Relacionando los grupos de fármacos y formas causales y los cuadros clínicos por ello producidos se pueden observar en la tabla 4.

Tabla 4. Farmacodermias. Grupos, fármacos causales y cuadros clínicos en grupos etarios de 0 a 15 años. Servicio de Dermatología – HN.

- * **Anticonvulsivantes:** 15 casos
Carbamacepina: 6 (Eritrodermia 4, SSJ 1, Exantema 1)
Difenilhidantoina: 6 (Urticaria 2, Eritrodermia 1, SSJ 1, NET 1, Exantema 1)
Fenobarbital: 2 (Eritrodermia 1, Exantema 1)
Clonazepan: 1 (SSJ)
- * **Analgésicos/AINES:** 13 casos
Dipirona: 7 (NET 3, Urticaria 2, Exantema 1, Eczema 1)
AAS: 1 (Exantema)
Aines: 5 (Urticaria 2, EPF 2, Eritrodermia 1)
- * **Antibióticos, antivirales:** 9 casos.
Cefalosporinas: 4 (Exantema 2, Eczema 1, EM 1)
Amoxicilina: 2 (Urticaria 1, Erupción liquenoide 1)
Ciprofloxacina: 1 (Exantema)
Imipenen: 1 (SSJ)
Aciclovir: 1 (Exantema)
- * **Otros:** 6 casos
Furazolidona: 4 (Urticaria)
Antitusígeno: 2 (Urticaria)
- * **No recuerda:** 4 casos (Exantema 2, Urticaria 1, Eritrodermia 1)

Los fármacos responsables de los cuadros clínicos graves fueron:

1) Anticonvulsivantes: 10 casos

Carbamacepina: 5 casos (4 de eritrodermia, 1 de SSJ), Difenilhidantoina: 3 casos (eritrodermia, SSJ y NET, 1 caso cada uno);

Fenobarbital y clonazepan (1 caso cada uno produciendo eritrodermia y SSJ respectivamente.

2) Analgésicos y antiinflamatorios: 4 casos (3 por dipirona todos produciendo NET y 2 con resultado fatal, el 4º por ibuprofeno determinando eritrodermia).

La furazolidona produjo un caso de urticaria grave; imipenen produjo un caso de SSJ fatal y en 2 casos no se pudo determinar el fármaco involucrado.

DISCUSIÓN

Del total de 231 casos de Farmacodermias, el 20,2% se observó en el grupo etario de 0 a 15 años, porcentaje que coincide con otras series como la del Nordeste Argentino. (6) En la infancia, el 38,8% de los casos fueron graves o fatales, mientras que en mayores a 15 años el 19%, por lo que la edad representa un factor de riesgo en estas reacciones. (7)

Los cuadros clínicos más frecuentes fueron la urticaria y el exantema.

La **urticaria** que predominó en las consultas externas es generalmente clasificada como cuadro moderado, sin embargo puede ser grave si se acompaña de trastornos circulatorios o respiratorios constituyendo la anafilaxia, pero este cuadro no es reportado en esta casuística pues es atendido en el Servicio de Urgencias.

El **exantema** también es un cuadro moderado pero existen señales que deben alertar ya que pueden evolucionar a formas graves como la NET o la eritrodermia. Estas señales son: Lesiones muy confluentes, edema y dolor de la piel, erosiones en la mucosa, fiebre alta, adenopatías, tendencia a la formación de ampollas, aspecto purpúrico, eosinofilia (más de 1.000/mm³), linfocitosis y aumento de las enzimas hepáticas. (8) Uno de los casos presentados fue considerado grave al tener algunos de estos criterios.

La **eritrodermia** es un síndrome caracterizado por lesiones eritematodescamativas que afectan más del 90% de la superficie corporal. Las causas y su frecuencia en

una serie de 35 casos son: Dermatitis previas (62,9%), reacciones a fármacos (25,7%), neoplasias e indeterminados (5,7% en cada una). (9) Es el cuadro clínico más frecuente entre las Farmacodermias graves. Cuando además del compromiso cutáneo existe compromiso sistémico con fiebre, adenomegalia, hepatopatía y cambios hematológicos, se les agrupa dentro del llamado Síndrome de Hipersensibilidad cuya principal causa son los anticonvulsivantes, pero también se ha relacionado con las sulfamidas. (10) En el presente estudio, 2 tuvieron criterios para conformar este síndrome.

Los **casos fatales** fueron producidos por la NET (de 4 casos, 2 fallecidos): mortalidad del 50% y SSJ (de 4 casos, 1 fallecido): mortalidad del 25%. Estos son cuadros severos, ocupando dentro del espectro del eritema multiforme el polo más grave, con una mortalidad en grandes series del 20 al 30%. (11, 12)

Respecto a las drogas causantes predominaron los anticonvulsivantes, analgésicos y antibióticos. El 66% de las reacciones por anticonvulsivantes fueron graves y dentro de este grupo el 60% correspondió a la carbamacepina y la DFH

Fueron responsables de 6 casos de eritrodermia, de 3 casos de SSJ y 1 caso de NET, aunque ninguno con evolución fatal.

En un estudio multicéntrico europeo de 352 casos

de SSJ o NET, el 21% fue por anticonvulsivantes y más del 95% de tipo aromático (13).

La dipirona, fármaco muy frecuentemente utilizado como automedicación, causó 3 casos de NET, 2 de ellos con evolución fatal.

Finalmente el diagnóstico de una erupción por drogas es un ejercicio basado en las probabilidades, en el razonamiento de factores relacionados al paciente, a la droga, historia de exposición y la experiencia del facultativo (14).

CONCLUSIONES

1. En la edad pediátrica ocurren el 20,2% de las Farmacodermias.
2. El 38,3% de los casos son graves o fatales en esta edad.
3. Las formas clínicas predominantes son el exantema, la urticaria y entre las formas graves la eritrodermia.
4. Los anticonvulsivantes, analgésicos y antibióticos son los principales grupos farmacológicos responsables.
5. Los cuadros graves y fatales se presentaron con mas frecuencia en la edad pediátrica comparando con la edad adulta



Fig. 2. Farmacodermia. Eritema multiforme. Escarapela típica (3 círculos concéntricos), algunas ampollas y otras exulceradas.



Fig. 3. Farmacodermia. Necrólisis epidérmica tóxica. Compromiso de mucosas y áreas extensas de desepitelización.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Arias T. Glosario de medicamentos: Desarrollo, evaluación y uso. Washington. OPS; 1999. p. 11-50.
- 2- Comité de medicamentos y terapéutica. Evaluación y manejo de la seguridad de los medicamentos. Arlington: Management Sciences for health; 2001. p. IV1-IV20.
- 3- Blacker K, Stern R, Wintroub B. Reacciones cutáneas medicamentosas. En: Fitzpatrick T, Earsen A, Wolf K, Freedberg I, Austen K, editors. Dermatología en Medicina General, 4ª ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1997. p. 1860 - 72

- 4- Sampaio S, Rivitti E. Dermatología. Sao Paulo: Artes Médicas; 1998.p. 603-19.
- 5- Baker H. Reacciones medicamentosas. En: Rook A, Wilkinson D, Ebling F, Champion R, Burton J, editores. Tratado de Dermatología. 4ª ed. Barcelona: Doyma. 1989. p.1353- 81.
- 6- Bayol A, De la Vega M, Corchuelo C, Valsecia M, Malgn L. Farmacodermias en el Nordeste Argentino. Comunicaciones Científicas y Tecnológicas. – Universidad Nacional Del Nordeste; 2000. p. 16-9.
- 7- Aldama A. Farmacodermias. Frecuencia y características clínicas en el Servicio de Dermatología del Hospital Nacional. Monografía. Asunción: Universidad Nacional de Asunción, 2003
- 8- Drake L, Chairman S. Guidelines of care for cutaneous adverse drug reactions. J Am Acad Dermatol. 1996;35:458- 61
- 9- Aldama A, Correa J, Mendoza G, Rivelli V. Eritrodermia: informe de 35 casos. Dermatología Rev Mex 1998; 42 (6):239-43.
- 10- Busso C, Glorio R, Depablo A, Cabo H, Woscoff A. Síndrome de hipersensibilidad a los anticonvulsivantes. Arch Argent Dermatol. 1994;44:61-5.
- 11- García-Doval I, Le Cleach L, Bacquet H, Otero XL, Rouyeau JJ. Toxic epidermal Necrolysis and Stevens – Johnson Syndrome. Arch Dermatol. 2000;136: 323 – 7.
- 12- Marini M, Remorino L. Nuevo foco en eritema multiforme. Tratamiento en base a la nueva clasificación y conocimientos etiopatogénicos. Act Terap Dermatol 2003; 26 (6): 356 – 362
- 13- Rzany B, Correia O, Kelly J, Naldi L, Auquier A, Stern R; for the Study Group of the International Case-Control Study on Severe cutaneous Adverse Reactions. Risk of Stenvens – Johnson Syndrome and Toxic epidermal Necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Lancet.1999;353:2190-94.
- 14- Zegpi M, Ahumada O. Reacciones adversas a medicamentos en pacientes pediátricos. Rev Chilena Dermatol 2003; 19 (4): 295 – 302

