



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**



**COMORBILIDADES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON REACCIONES CUTÁNEAS ADVERSAS A FÁRMACOS**

**SERVICIO DE DERMATOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN
QUE PARA OBTENER EL
DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN
DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA
P R E S E N T A
DRA. PATRICIA GARNICA CRUZ**

**TUTOR DE TESIS
DRA. MARÍA DE LA LUZ OROZCO COVARRUBIAS**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

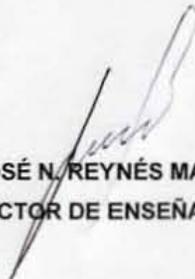
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**COMORBILIDADES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS
CON REACCIONES CUTÁNEAS ADVERSAS A FÁRMACOS**

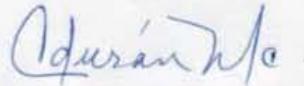
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA



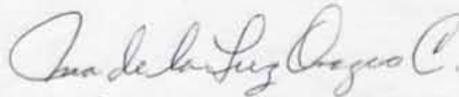
**DR. JOSÉ N. REYNÉS MANZUR
DIRECTOR DE ENSEÑANZA**



**DR. MANUEL ENRIQUE FLORES LANDERO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO**



**DRA. CAROLA DURÁN MCKINSTER
PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD EN
DERMATOLOGÍA PEDIÁTRICA**



**DRA. MARÍA DE LA LUZ OROZCO COVARRUBIAS
TUTOR DE TESIS**

INDICE

RESUMEN	1
MARCO TEÓRICO	2
Antecedentes	2
Justificación	8
Planteamiento del problema	9
Objetivos	9
Hipótesis	9
MATERIAL Y MÉTODOS	10
Diseño del estudio	10
Población objetivo	10
Criterios de selección	10
Variables	11
Tamaño de la muestra	11
Procedimientos del estudio	11
Análisis estadístico	11
Consideraciones éticas	11
RESULTADOS	12
DISCUSIÓN	14
CONCLUSIONES	19
REFERENCIAS	20
ANEXOS	23

RESUMEN

COMORBILIDADES EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON REACCIONES CUTÁNEAS ADVERSAS A FÁRMACOS.

Garnica Cruz P, * Orozco-Covarrubias ML, ** Durán Mckinster C ***

*Residente de Dermatología Pediátrica

**Tutor de Tesis

***Profesor Titular

Introducción: Los efectos adversos a fármacos son reacciones indeseables y típicamente no anticipadas independientes del propósito terapéutico previsto de un medicamento. La presentación más común de las reacciones adversas a fármacos es la cutánea y se definen como las alteraciones en piel, mucosas y/o anexos cutáneos secundarias a fármacos administrados por cualquier vía excepto la cutánea. La expresión clínica es muy variable, pueden ser leves y autolimitadas o graves poniendo en riesgo la vida.

Objetivo: Determinar las comorbilidades de los niños con reacciones cutáneas adversas a fármacos.

Material y métodos: Estudio descriptivo, retrolectivo, transversal y observacional en el que se revisaron todas las interconsultas disponibles de los niños con diagnóstico clínico de reacciones cutáneas adversas a fármacos vistos por el Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría de Enero del 2000 a Diciembre del 2015.

Resultados: Se incluyeron 336 interconsultas de pacientes hospitalizados, El 58% de los pacientes fueron del género masculino. La mediana de edad es 8 años (1 mes a 17 años). Todas las interconsultas se solicitaron con carácter de urgente. El servicio que más interconsulta fue infectología (24%). Los padecimientos de base más frecuentes fueron oncológicos, infecciosos y dermatológicos. La farmacodermia fue el motivo de hospitalización en el 8%. La concordancia global entre el diagnóstico por el servicio interconsultante y el servicio de dermatología fue del 13%. Las farmacodermias diagnosticadas clínicamente por dermatología fueron: exantemas maculopapulares (245); urticaria (2); erupciones pustulosas (42) y erupciones ampollares 38.

Conclusiones: La sospecha de una reacción cutánea adversa a fármacos debe prevalecer en niños medicados. El diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado y oportuno de una RCAF reduce el riesgo de un desenlace fatal. El seguimiento y las indicaciones precisas son fundamentales. Las interconsultas a dermatología pediátrica de pacientes hospitalizados en nuestra institución han sido siempre una actividad diaria, constituyen además de un reto una fuente inagotable de conocimiento en el abordaje y manejo de enfermedades complejas y la oportunidad de enseñanza a residentes no solo de dermatología pediátrica sino de todas las especialidades pediátricas.

Palabras clave: Farmacodermias, niños hospitalizados.

MARCO TEÓRICO

Antecedentes

Los efectos adversos a fármacos son reacciones indeseables y típicamente no anticipadas independientes del propósito terapéutico previsto de un medicamento¹ aumentando la morbi-mortalidad de los pacientes.

Las reacciones adversas a fármacos (RAF) se dividen en dos tipos: A (85 al 90%) se presentan en cualquier persona, son predecibles y dependen las propiedades farmacológicas del medicamento (sobredosis, efectos adversos, efectos secundarios e interacciones medicamentosas); y B (10-15%) independientes de las propiedades farmacológicas del medicamento. Están mediadas por mecanismos inmunológicos e hipersensibilidad o factores inherentes al paciente y son inesperadas (idiosincrasia, intolerancia, reacciones alérgicas a medicamentos).²

La presentación más común de las reacciones adversas a fármacos (RAF) es la cutánea (hasta 70%)³ y se definen como las alteraciones en piel, mucosas y/o anexos cutáneos secundarias a fármacos administrados por cualquier vía excepto la cutánea. La expresión clínica es muy variable, pueden ser leves y autolimitadas o graves poniendo en riesgo la vida.

Las reacciones adversas a fármacos en general representan 6-10% de todos los pacientes en la práctica clínica.⁴ En pacientes adultos hospitalizados (21 a 30

años de edad) el 2 a 3 % y en niños (2 a 11 años de edad) alrededor del 10%; con una incidencia del 1 % en la consulta externa para estos últimos.⁵⁻⁸

Las reacciones cutáneas adversas a fármacos (RCAF) en pacientes pediátricos hospitalizados representan el 9.53% y en no hospitalizados el 2.5%.⁹

Las RCAF más frecuentes son los exantemas maculopapulares, el eritema pigmentado fijo y urticaria generalmente con buen pronóstico; las menos frecuentes con tasas de mortalidad variables incluyen: necrólisis epidérmica tóxica (35%), síndrome de DRESS (10%) y síndrome de Stevens Johnson (1 a 5%).¹⁰

Los mecanismos implicados en las RCAF son inmunológicos y no inmunológicos.

Los mecanismos no inmunológicos son de diferente naturaleza y gravedad, dependen también de factores del hospedero como su información genética (por ejemplo, el síndrome sulfonamida/procainamida en pacientes acetiladores lentos) o presencia de antígenos leucocitarios humanos que aumentan el riesgo de una reacción adversa a fármacos.¹¹ Las RCAF mediadas inmunológicamente se clasifican de acuerdo a Coombs y Gell.^{12,13}

Los fármacos implicados con mayor frecuencia en RCAF¹⁴ se encuentran en la Cuadro 1 (Anexo 1).

La farmacogenética (cribado de pacientes antes de la administración de medicamentos con alto riesgo de reacciones adversas graves) es un campo de investigación con resultados prometedores.¹⁵

La expresión clínica de las RCAF incluye diversas lesiones cutáneas, un mismo fármaco puede manifestarse a través de diferentes morfologías; siendo las más comunes:

Exantemas maculopapulares.- Son la forma más común de RCAF (30 a 50%) se presenta 7 a 14 días después de su primera administración y en horas cuando se ha tomado previamente. Se asocia más frecuentemente con penicilinas, sulfonamidas, cefalosporinas y antiepilépticos. Pueden coexistir con infecciones virales como el virus de Epstein-Barr.

Clínicamente se caracteriza por máculas y pápulas pequeñas eritematosas con aumento progresivo centrífugo. Puede adquirir un patrón escarlatiniforme o morbiliforme de máculas policíclicas anulares. Afecta extremidades y las palmas y plantas pueden o no estar afectadas. Generalmente no hay síntomas generales, aunque puede presentarse prurito, fiebre y eosinofilia. Al suspender el fármaco se resuelve en días o semanas con descamación fina.²

Urticaria.- Es la segunda forma más frecuente de RCAF (10-30%). Se puede manifestar 26-36 horas posteriores a la primera ingesta del medicamento. Las sustancias más frecuentemente implicadas son beta láctamicos, sulfonamidas y antiinflamatorios no esteroideos (AINES). Se caracteriza por la presencia brusca de pápulas pruriginosas rodeadas de habones o ronchas eritematosas o rosa pálido. Su confluencia forma placas de diferentes tamaños y formas. Las lesiones duran menos de 24-36 horas y no dejan lesión residual.¹⁶ En niños con urticaria el prurito es un síntoma inconstante y el angioedema es relativamente frecuente.

La urticaria anular gigante (lesiones anulares o policíclicas) es una forma frecuente de urticaria en lactantes.¹⁷

La reacción parecida a la enfermedad del suero en niños se asocia con cefaclor y se presenta clínicamente además de lesiones urticariformes con artralgias y fiebre. Las lesiones cutáneas son fijas y duran más de 36 horas.¹⁸

Erupciones pustulosas.- Se presentan como erupciones acneiformes o como pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA). Las acneiformes se asocian con productos yodados, bromuros, hormona adrenocorticotropina (ACTH), corticoesteroides, isoniazida, andrógenos, litio, actinomicina D y fenitoína. Se caracteriza por múltiples pápulas y/o pústulas en áreas típicas y/o atípicas de acné con tendencia al monomorfismo. Rara vez afecta a niños prepúberes. A menudo se requiere manejo tópico mientras el medicamento responsable no pueda ser suspendido.¹⁹

La PEGA se ha asociado con mayor frecuencia con antibióticos beta-lactámicos, macrólidos y clotrimazol. Es una erupción aguda con fiebre y exantema generalizado con pústulas estériles puntiformes no foliculares. Se resuelve espontáneamente con descamación en alrededor de 2 semanas después de suspender el fármaco asociado. La presencia de leucocitosis, neutrofilia, eosinofilia, hipocalcemia e hipoalbuminemia es común.²⁰⁻²¹

Erupciones ampollares: Erupción fija por fármacos.- El eritema pigmentado fijo representa 10 a 14% de las RCAF en niños.¹⁴ Se presenta clínicamente como una

o más placas eritemato-violáceas, circunscritas de forma oval con o sin ampollas de diferente tamaño.²² Su principal característica es que las lesiones reaparecen en el mismo sitio cada vez que se expone al niño al medicamento implicado. Se asocia principalmente con trimetropim-sulfametoxazol, AINES y paracetamol. Las lesiones dejan hiperpigmentación residual. No hay compromiso sistémico y puede afectar mucosas (labios y genitales).

RCAF Severas.- Incluyen el síndrome de hipersensibilidad a drogas (erupción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos [DRESS]) que es potencialmente fatal y se caracteriza por una erupción cutánea generalizada acompañada por fiebre, linfadenopatías y afectación visceral. Los anticonvulsivantes y las sulfonamidas son los responsables más frecuentes.²³⁻²⁴ Además el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica que pueden tener otras causas diferentes a medicamentos. Los fármacos asociados con mayor frecuencia en niños son antiepilépticos, sulfonamidas y quimioterapéuticos.²⁴

Son variantes cuantitativas de la apoptosis de queratinocitos que resulta en la pérdida de epitelio (piel y mucosas). Son potencialmente mortales y las secuelas son variables. El manejo debe ser integral en una unidad de terapia intensiva o de pacientes quemados.^{8,25-26}

Las RCAF representan un desafío diagnóstico, una historia clínica exhaustiva y la evaluación metódica de las lesiones cutáneas es fundamental. Los criterios para establecer el diagnóstico de una RCAF se basan en la experiencia clínica (asociación de ciertos fármacos con erupciones cutáneas características), la

relación temporal de los eventos (administración del fármaco y presencia del efecto adverso), consideración de etiologías diferentes, respuesta a la suspensión, historia de re-exposición, etc.

Es necesario descartar alteraciones en otros órganos y sistemas mediante una exploración física minuciosa y completar con los estudios necesarios en base a los hallazgos clínicos.

Los estudios complementarios como diversas pruebas in vivo e in vitro y la histopatología entre otros, no están indicados rutinariamente, en los casos que se consideren útiles deben practicarse tomando las medidas de precaución pertinentes. Otros exámenes de laboratorio pueden ayudar al diagnóstico diferencial particularmente de exantemas virales.^{8,16,27}

Los signos y síntomas de mal pronóstico más importantes son: hipotensión, disnea, fiebre, dolor cutáneo, ampollas, signo de Nikolsky positivo y mucosa oral edematosa o hemorrágica.

El objetivo principal del tratamiento es suspender el fármaco sospechoso, en un paciente con varios medicamentos debe disminuirse a los estrictamente necesarios. En general no hay tratamiento específico, el manejo depende de la severidad de la reacción y del estado general del niño. En las reacciones leves es suficiente tratamiento sintomático con antihistamínicos. En reacciones moderadas los corticoesteroides sistémicos pueden ser útiles.¹⁶ No hay pautas terapéuticas claras sobre el uso de medicamentos para las RCAF graves en niños, sin embargo

deben manejarse en unidades de terapia intensiva para otorgar soporte vital, evitar infecciones secundarias y promover la re-epitelización.^{28,29}

Cuando el medicamento sospechoso es la mejor opción terapéutica para el paciente puede recurrirse a la desensibilización específica.

Es necesario el seguimiento de los niños, dar información clara y considerar la posibilidad de un factor genético que ponga en riesgo a otro miembro de la familia a una RCAF.

Justificación

Las reacciones adversas a fármacos afectan al 10% de los niños hospitalizados de 2 a 11 años de edad y al 1% de los niños vistos en la consulta externa. En la literatura mundial encontramos información epidemiológica, tipos de reacciones cutáneas, medicamentos involucrados, pronóstico, etc., pero no encontramos información con respecto a la enfermedad o enfermedades primarias de los niños que presentan una RCAF.

En el servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría valoramos cotidianamente niños con reacciones cutáneas adversas a fármacos, por lo que determinar la enfermedad o enfermedades primarias de los niños que las presentan nos permitirá aportar información que ayude a determinar si la o las comorbilidades tienen importancia en las reacciones cutáneas adversas a fármacos.

Planteamiento del problema

Conocer las comorbilidades de los niños con reacciones cutáneas adversas a fármacos.

Objetivos

General

Determinar las comorbilidades de los niños con reacciones cutáneas adversas a fármacos.

Específicos

- Determinar el número de comorbilidades.
- Identificar el tipo de comorbilidad.
- Determinar la frecuencia de cada tipo de comorbilidad.
- Determinar el tipo de reacción cutánea adversa.
- Determinar la frecuencia de cada tipo de reacción cutánea adversa.

Hipótesis

Todos los niños con una reacción cutánea adversa a fármacos tienen comorbilidades.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

- Descriptivo, retrolectivo, transversal y observacional.

Población objetivo

- Interconsultas de pacientes con diagnóstico de reacciones cutáneas adversas a fármacos vistos por el Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría de Enero del 2000 a Diciembre del 2015.

Criterios de selección

Criterios de inclusión

- Expedientes de pacientes de sexo indistinto de 0 a 18 años de edad con diagnóstico clínico de RCAF.

Criterios de exclusión

- Expedientes de pacientes sin valoración por el Servicio de Dermatología.
- Expedientes inexistentes en el archivo clínico.

Criterios de eliminación

- No aplica.

Variables

Ver anexo 2.

Tamaño de la muestra

No aplica

Procedimientos del estudio

Se revisaron todas las interconsultas disponibles de los niños con diagnóstico clínico de reacciones cutáneas adversas a fármacos vistos por el Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría de Enero del 2000 a Diciembre del 2015.

Análisis estadístico

Se realizó estadística descriptiva. Para las variables cuantitativas se determinó mediana, máximos y mínimos. Las variables cualitativas se describieron por proporciones o porcentajes.

Consideraciones éticas

En este proyecto solamente se revisaron interconsultas, por lo cual los pacientes no estuvieron expuestos a intervención alguna por parte del investigador. Sin embargo los investigadores nos comprometemos a mantener y salvaguardar el anonimato y la confidencialidad de cada uno de los pacientes cuyo expediente fue revisado.

RESULTADOS

Este estudio incluye 336 interconsultas de pacientes hospitalizados recibidas en el servicio de dermatología del Instituto Nacional de Pediatría entre el año 2000 y 2015 diagnosticados clínicamente como farmacodermia. El 58% de los pacientes fueron del género masculino. La edad fue de 1 mes a 17 años con una mediana de 8 años (promedio 8.11 años, DE 5.50). Todas las interconsultas se solicitaron con carácter de urgente.

Los servicios interconsultantes se detallan en la Tabla 1. Los padecimientos de base fueron referidos en 298/336 pacientes (89%), con un total de 346 patologías ya que algunos pacientes presentaban más de una patología. La naturaleza de las enfermedades de base en orden de frecuencia fue: oncológica, infecciosa, dermatológica, inmunológica, miscelánea, neurológica, quirúrgica, hematológica y defectos congénitos (Tabla 2). El 57% (26/46 pacientes) de los casos cuya patología de base fue dermatológica y/o con manifestaciones dermatológicas fue en sí la farmacodermia. Lo anterior representa el 8% (26/336) de los motivos de hospitalización.

El diagnóstico de envío del servicio interconsultante fue de farmacodermia en 60/336 pacientes (18%) con una concordancia global del 13% (45/336) y discordancia del 87% (291/336).

Los 45 diagnósticos concordantes fueron: farmacodermia (interpretado como exantema maculopapular) 28; urticaria 1, erupción pustular acneiforme 2; Síndrome de Stevens-Johnson 10; eritema pigmentado fijo 2, necrólisis epidérmica tóxica 1 y enfermedad injerto contra huésped vs. farmacodermia 1.

De acuerdo a la morfología de las reacciones cutáneas a fármacos la mayor concordancia fue en los exantemas maculopapulares y en las erupciones ampollares, particularmente en el síndrome de Stevens-Johnson (50%).

De los 291 diagnósticos discordantes, 72 carecieron de un diagnóstico, 144 fueron diagnosticados como exantema y los restantes (75) básicamente mencionaban alguna otra lesión elemental (ejemplo manchas, pápulas, petequias, etc.).

Las farmacodermias diagnosticadas clínicamente por dermatología en 327/336 pacientes correspondieron a: Exantemas maculopapulares (245); urticaria (2); erupciones pustulosas (erupciones acneiformes) 42 y erupciones ampollares 38 (síndrome de Stevens-Johnson 20, eritema pigmentado fijo 11, eritema multiforme 4, necrólisis epidérmica tóxica 2 y DRESS 1).

En 9/336 pacientes (3%) no se llegó a un diagnóstico clínico, se consideró el diagnóstico de enfermedad injerto contra huésped vs farmacodermia en 7 y exantema viral vs farmacodermia en 2.

DISCUSIÓN

El uso de cualquier medicamento implica el riesgo de presentar una reacción adversa. Las reacciones adversas a fármacos (RAF) son una complicación frecuente en la práctica médica siendo una causa importante de morbilidad. Las reacciones cutáneas adversas a fármacos (RCAF) impredecibles (tipo B) incluyen desde exantemas maculopapulares que pueden autolimitarse hasta RCAF severas que ponen en peligro la vida.³⁰ El diagnóstico de una RCAF en niños representa un reto mayor al que nos enfrentamos día con día en nuestro instituto ya que semejan otras enfermedades dermatológicas y la mayoría de nuestros pacientes reciben múltiples fármacos.

Las RCAF son más frecuentes en niños que en adultos (35% vs 23% de las RAF). Se ha demostrado que los niños son más susceptibles a errores relacionados con la administración de fármacos particularmente los primeros 2 años de vida lo que aumenta el riesgo de RAF en general y de RCAF en particular.³¹

Estudios como el del Centro de Monitoreo de Uppsala³¹ exploran los diferentes patrones de RAF en niños, pero no están diseñados para determinar la incidencia y prevalencia. Encontramos 2 estudios en adultos que establecen la prevalencia de RCAF en 3.6 y 7 por 1000 pacientes hospitalizados (48 pacientes en 6 meses y

35/4765 en 10 meses).³²⁻³³ La prevalencia en nuestro estudio es de 2.9 por 1000 pacientes hospitalizados (336/113 609 en 16 años).

En nuestro estudio corroboramos la presencia de RAF, RCAF y RCAF severas en todas las edades pediátricas, como se han referido en la literatura.^{14,31,34} El predominio por el género masculino encontrado en nuestra casuística (58%), ha sido referido para RAF en niños por Star et al³¹ (53%) y para RCAF en niños por Khaled et al¹⁴ (54%). Rizzo et al³⁴ no encontró predominio de género en RCAF severas en niños.

Los exantemas medicamentosos suelen ser la causa más frecuente de interconsulta a dermatología en niños hospitalizados.³⁵ Las RCAF suelen ser la primer causa de interconsultas dermatológicas urgentes.³⁶ En nuestra casuística todas las interconsultas se solicitaron con carácter de urgente independientemente del servicio solicitante y del tipo de reacción cutánea.

Encontramos referencias en la literatura con respecto a los servicios que solicitan una interconsulta para niños hospitalizados al servicio de dermatología en general³⁵⁻³⁷ y dentro de los diagnósticos están las RCAF, sin embargo solamente Srinivas et al³⁶ refiere que los servicios con mayor número de solicitudes por RCAF fueron pediatría general y terapia intensiva; nuestros datos al respecto son específicos (ver Tabla 1), el 81% de las solicitudes por una RCAF la efectuaron 8 servicios

(infectología, terapia intensiva, hematología, inmunología, urgencias hospitalización, oncología, neurocirugía y urgencias prehospitización), siendo infectología el servicio interconsultante dominante (24%).

Como se muestra en los resultados y se detalla en la Tabla 2 la patología de base de nuestros pacientes no se corresponde con los servicios interconsultantes. Lo anterior se explica al considerar que los RCAF son una comorbilidad directa o indirecta de la enfermedad de base en la mayoría de los niños hospitalizados en nuestra institución que pueden cursar con más de una comorbilidad.

La RCAF fue la indicación de internamiento en 26/336 (8%) de nuestros pacientes. Llama la atención que Storan et al³⁵ no mencionan la RCAF como motivo de hospitalización; en su casuística señala a la dermatitis atópica severa como principal motivo de internamiento (8.4%) seguida de psoriasis (3.7%). Por otro lado McMahon et al³⁷ encontró a las RCAF sin enfermedad sistémica como motivo de internamiento en 1/54 niños (1.8%) y en 11/59 (19%) con enfermedad sistémica.

En la última década se ha señalado por diferentes medios la necesidad de contar con dermatólogos pediátricos altamente especializados en los hospitales pediátricos y de dermatólogos en hospitales de adultos también altamente especializados³⁸ ya que los diagnósticos dermatológicos no son considerados por los servicios

interconsultantes en alrededor del 60% de los casos,³⁹ con discordancias que llegan al 80%.⁴⁰

La discordancia global (87%) encontrada en nuestro estudio demuestra que lo señalado por nuestro servicio en un estudio hecho entre 1995 y 1999 no ha cambiado (80.1%).⁴⁰ Tal vez si comparamos los últimos 5 años en los que la rotación de los residentes de segundo año de pediatría por el servicio de dermatología es obligatoria (1 mes) con los 5 años previos encontremos alguna diferencia. En terminos generales los diagnósticos emitidos por los servicios interconsultantes como exantemas y otros menos específicos incluyendo la ausencia de un diagnóstico corresponden a dermatosis de fácil diagnóstico para el dermatólogo pediatra.

La concordancia global (13%) fue en relación a los extremos de las RCAF en cuanto a frecuencia y severidad. Cuando el diagnóstico fue de farmacodermia (exantema maculopapular) la concordancia llegó al 60% (28/45) y cuando el diagnóstico fue de alguno de los patrones de las erupciones ampollares llego al 30% (14/45), llegando hasta 50% en los casos de Síndrome de Stevens-Johnson.

De acuerdo a la morfología de las lesiones cutáneas las RCAF se clasifican en 4 categorías principales, los diagnósticos establecidos por dermatología fueron: 73% exantemas maculopapulares, 5% erupciones urticariformes, 12% erupciones

pustulares y 11% erupciones ampollares. Nuestros hallazgos son congruentes con lo publicado en lo general con algunas diferencias dependiendo del enfoque en particular de cada publicación.^{8,34,36-37}

El porcentaje de pacientes en los que no llegamos a un diagnóstico clínico (3%) no es significativo, los dermatólogos planteamos los diagnósticos diferenciales y establecemos y/o practicaremos los procedimientos necesarios para llegar al diagnóstico correcto.

Los medicamentos involucrados en las RCAF con mayor frecuencia son los antibióticos y los anticonvulsivantes, no fue el objetivo de este trabajo y solo obtuvimos el dato en la fuente revisada en 45 pacientes. El medicamento involucrado fue un anticonvulsivante en el 36% de los casos (16/45) y un antibiótico en el 29% de los casos (13/45). Es importante señalar que en el espectro del eritema multiforme en niños la asociación con medicamentos es mayor que en los adultos.⁴¹

CONCLUSIONES

La sospecha de una reacción cutánea adversa a fármacos debe prevalecer en niños medicados. El diagnóstico temprano y el tratamiento adecuado y oportuno de una RCAF reduce el riesgo de un desenlace fatal. El seguimiento y las indicaciones precisas son fundamentales.

Las interconsultas a dermatología pediátrica de pacientes hospitalizados en nuestra institución han sido siempre una actividad diaria, constituyen además de un reto una fuente inagotable de conocimiento en el abordaje y manejo de enfermedades complejas y la oportunidad de enseñanza a residentes no solo de dermatología pediátrica sino de todas las especialidades pediátricas.

REFERENCIAS

- 1.- Hunziker T, Künzi UP, Braunschweig S, Zehnder D, Hoigné R. Comprehensive hospital drug monitor (CHMD): Adverse skin reaction a 20 year survey. *Allergy* 1997;52:388-93.
- 2.- Segal AR, Doherty KM, Leggott J, Zlotoff B. Cutaneous reactions to drugs in children. *Pediatrics* 2007;120:e1082–96.
- 3.- Mockenhaupt M. Severe drug-induced skin reactions: Clinical, pattern, diagnostics and therapy. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7:142-60.
- 4.- Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reaction. *Curr Opin Allergy* 2005;5:309-15.
- 5.- Bigby M, Jick S, Jick H, Arndt K. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients 1975-1982. *JAMA* 1986;256:3358–63.
- 6.- Clavenna A, Bonati M. Adverse drug reactions in childhood: A review of prospective studies and safety alerts. *Arch Dis Child* 2009; 94:724-8.
- 7.- Choonara Imti Educational Paper: Aspects of clinical pharmacology in children: pharmacovigilance and safety. *Eur J Pediatric* 2013;172:577-80.
- 8.- Heelan K, Shear N. Cutaneous drug reactions in children: An update. *Pediatr Drugs* 2013;15:493–503.
- 9.- Dilek N, Özkol HU, Akbaş A, Kılınc F, Dilek AR, Saral Y. Cutaneous drug reactions in children: a multicentric study. *Dermatologii Alergologii* 2014;6:368-71.
- 10.- Mockenhaupt M. Epidemiology of cutaneous adverse drugs reactions. *Chem Immunol Allergy* 2012; 97:1-17.
- 11.- Yawalkar N. Drug-induced exanthems. *Toxicology* 2005;209:131–4.
- 12.- Coombs P, Gell P. Classification of allergic reactions responsible for clinical hypersensitivity and disease. In: Gell P, editor. *Clinical aspects of immunology*. Oxford University Press (UK); 1968. p. 575–96.
- 13.- Lerch M, Pichler WJ. The immunological and clinical spectrum of delayed drug induced exanthems. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:411–9.

- 14.- Khaled A, Kharfi M, Ben Hamida M, El Fekih N, El Aidli S, Zeglaoui F, et al. Cutaneous adverse drug reactions in children. A series of 90 cases. *Tunis Med* 2012;90:45–50.
- 15.- Pirmohamed M. Genetics and the potential for predictive tests in adverse drug reactions. *Chem Immunol Allergy* 2012;97:18–31.
- 16.- Peroni A, Colato C, Schena D, Girolomoni G. Urticarial lesions: if not urticaria, what else? The differential diagnosis of urticaria: part I. Cutaneous diseases. *J Am Acad Dermatol* 2010;62:541–55.
- 17.- Tamayo-Sanchez L, Ruiz-Maldonado R, Laterza A. Acute annular urticaria in infants and children. *Pediatr Dermatol* 1997;14:231–4.
- 18.- Emer JJ1, Bernardo SG, Kovalerchik O, Ahmad M. Urticaria multiforme. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013;6:34–9.
- 19.- Hurwitz RM. Steroid acne. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:1179-81.
- 20.- Meadows KP, Egan CA, Vanderhooft S. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), an uncommon condition in children: case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2000;17:399–402.
- 21.- Ersoy S, Paller AS, Mancini AJ. Acute generalized exanthematous pustulosis in children. *Arch Dermatol* 2004;140:1172–3.
- 22.- Sharma VK, Dhar S. Clinical pattern of cutaneous drug eruption among children and adolescents in north India. *Pediatric Dermatol* 1995;12:178-83.
- 23.- Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:693-705.
- 24.- Finkelstein Y, Soon GS, Acuna P, George M, Pope E, Ito S, et al. Recurrence and outcomes of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in children. *Pediatrics* 2011;128:723-8.
- 25.- Lee HY, Chung WH. Toxic epidermal necrolysis: the year in review. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013;13:330–6.
- 26.- Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010;39:1-11.
- 27.- Heinzerling LM, Tomsitz D, Anliker MD. Is drug allergy less prevalent than previously assumed? A 5-year analysis. *Br J Dermatol* 2012;166:107–14.
- 28.- Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol* 2013;68:709-18.

- 29.- Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:33–40.
- 30.- Bellón T. Mechanism of severe cutaneous adverse reactions: Recent Advances. *Drug Saf.* 2019 Apr 24. doi: 10.1007/s40264-019-00825-2.
- 31.- Star K, Noren GN, Nordin K, Edwards R. Suspected adverse drug reactions reported for children world wide. An exploratory study using Vigibase. *Drug Saf* 2011;34:415-28.
- 32.- Fiszenson-Albala F, Auzcrie V, Mahe E, et al. A 6-month survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol* 2003;149:1018-22.
- 33.-Hernández-Salazar A, Rosales SP, Rangel-Fausto S, et al. Epidemiology of adverse cutaneous reactions. A prospective study in hospitalized patients. *Arch Med Res* 2006;37:899-902.
- 34.- Rizzo JA, Johnson R, Cartie RJ. Pediatric toxic epidermal necrolysis: Experience of a tertiary burn center. *Pediatric Dermatol* 2015;32:704-9.
- 35.- Storan ER, McEvoy MT, Wetter DA, et al. Pediatric hospital dermatology: Experience with in patient and consult services at the Mayo Clinic. *Pediatric Dermatol* 2013;30:433-37.
- 36.- Srinivas SM, Hiremagalore R. Pediatric dermatology inpatient consultations: A retrospective study. *Indian J Pediatr* 2015;82:541-4.
- 37.- McMahon P, Goddard D, Frieden IJ. Pediatric dermatology inpatient consultations: A retrospective study of 427 cases. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68:926-31.
- 38.- McMahon P, Yan AC. Inpatient consultative pediatric dermatology: An emerging need in an era of increasing in patient acuity and complexity. *Pediatric Dermatol* 2013;30:508-9.
- 39.-Tracey EH, Forrestel A, Rosenbach M, Micheletti RG. Inpatient dermatology consultation in patients with hematologic malignancies. *J Am Acad Dermatol* 2016; 75:835-6.
- 40.-Soriano-Hernández YL, Orozco-Covarrubias L, Tamayo-Sanchez L, et al. Exanthems in hospitalized pediatric patients: Concordance between pediatric and dermatological diagnoses. *Dermatology* 2002;204:273-6.
- 41.-Keller N, Gilad O, Marom D, et al. Non bullous erythema multiforme in hospitalized children: A 10-year survey. *Pediatr Dermatol* 2015;32:701-3.

ANEXOS

ANEXO 1

Cuadro 1

Orden de frecuencia de los principales fármacos implicados en RCAF

Antibióticos

Penicilina
Cefalosporina
Carbapenémicos
Fluoroquinolonas
Macrólidos
Sulfonamidas
Inhibidores de b-lactámicos
Glucopéptidos

Antiinflamatorios no esteroides

Metamizol sódico
Diclofenaco
Ácido acetilsalicílico
Ibuprofeno

Anticonvulsivantes

Carbamazepina
Lamotrigina
Fenobarbital

Antifúngicos

Clotrimazol
Terbinafina

ANEXO 2

VARIABLES

Variable	Definición	Categoría	Unidad de medición
Edad al diagnóstico	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento hasta el diagnóstico de RCAF	Cuantitativa Discreta Nominal	Meses
Sexo	Género al que pertenece.	Cualitativa Dicotómica	Masculino Femenino
Enfermedad (es) de base	Padecimiento diagnosticado previo a la RCAF	Cualitativa Nominal Politómica	Tipo de enfermedad (es)
Tipo de reacción cutánea adversa a fármacos	Manifestación clínica que se encontró al momento de la valoración	Cualitativa Nominal Politómica	Exantemas maculopapulares Urticaria Erupciones pustulosas Erupciones ampollares

TABLAS

Tabla 1

SERVICIOS INTERCONSULTANTES

Servicio	n=	%
Infectología	81	24.0
Terapia intensiva	35	10.0
Hematología	31	9.5
Inmunología	30	9.0
Urgencias hospitalización	28	8.0
Oncología	28	8.0
Neurocirugía	21	6.5
Urgencias prehospitalización	20	6.0
Gastronutrición	9	3.0
Nefrología	9	3.0
Cirugía	8	2.5
Neurología	7	2.0
Medicina interna	7	2.0
Neumología	4	1.0
Consulta externa	3	1.0
Cardiología	2	0.6
Neonatología	2	0.6
Oftalmología	2	0.6
Otorrinolaringología	2	0.6
Alergia	1	0.3
Cirugía plástica	1	0.3
Estomatología	1	0.3
Ortopedia	1	0.3
Salud mental	1	0.3
Endocrinología	1	0.3
Cirugía oncológica	1	0.3
Total	336	100

Tabla 2

PATOLOGÍA DE BASE

Patología de base	n=
Oncológica	89
Infecciosa	55
Dermatológica	46
Inmunológica	38
Misceláneas	35
Neurológica	28
Quirúrgica	20
Hematológica	18
Defectos congénitos	17
Total	346