



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

SECRETARÍA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

TESIS

Farmacodermias secundarias al uso de anticonvulsivantes en
pacientes pediátricos con epilepsia: Experiencia en el INP en
el periodo Enero 2010 – Diciembre 2019.

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

PRESENTA:

Dra. Marcela Ruiz Alcaraz

TUTOR DE TESIS:

**Dra. María del Mar Sáez de Ocariz Gutiérrez
Jefa del Servicio Dermatología Pediátrica**

ASESORES METODOLÓGICOS:

**Dra. Patricia Cravioto Quintana
Fis. Mat. Fernando Galván Castillo**





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

TÍTULO DE TESIS:

Farmacodermias secundarias al uso de anticonvulsivantes en pacientes pediátricos con epilepsia: Experiencia en el INP en el periodo Enero 2010 – Diciembre 2019.

DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR. LUIS XOCHIHUA DIAZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN PEDIATRIA

DR. GABRIEL GUTIERREZ MORALES
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

DRA. MARÍA DEL MAR SÁEZ DE OCARIZ GUTIÉRREZ.
TUTOR DE TESIS

DRA.PATRICIA CRAVIOTO QUINTANA
ASESORA METODOLÓGICA

FIS. MAT.FERNANDO GALVÁN CASTILLO
ASESOR METODOLÓGICO

ÍNDICE

Resumen estructurado	4
Introducción.....	5
Marco teórico	5
Planteamiento del problema.....	16
Pregunta de Investigación.....	16
Justificación.....	16
Hipótesis	17
Objetivos	17
Objetivo general:.....	17
Objetivos específicos.....	17
Material y Métodos.....	17
Consideraciones éticas	22
Resultados	22
Discusión.....	24
Conclusiones.....	26
Recomendaciones.....	26
Referencias	27
Anexos	30
Hoja de Recolección de Datos	32
Tablas.....	34
Gráficos	38
Cronograma de actividades	42

Resumen estructurado

Antecedentes: Los fármacos anticonvulsivantes utilizados en el tratamiento de la epilepsia pueden originar diversas reacciones adversas a medicamentos dentro de las cuales se incluyen las farmacodermias. La mayoría de las farmacodermias secundarias a anticonvulsivantes son benignas y autolimitadas, sin embargo, en algunos casos pueden ser graves y amenazar la vida del paciente. En este trabajo se describirán los aspectos demográficos, las características clínicas y la evolución de los pacientes pediátricos con epilepsia y farmacodermia secundaria a anticonvulsivantes para favorecer un reconocimiento en estadios tempranos de la afección y evitar la falta de apego a los mismos.

Material y métodos: Estudio retrospectivo, retrolectivo, observacional, transversal y descriptivo en el que se revisaron los expedientes de pacientes menores de 18 años con epilepsia y tratamiento anticonvulsivante que desarrollaron farmacodermia secundaria. El análisis fue descriptivo, resumiendo las variables cuantitativas con valor mínimo y máximo, y cálculo de la mediana. Las variables cualitativas se resumieron mediante frecuencias con proporciones.

Resultados: Se incluyeron 23 pacientes, con una relación hombre-mujer de 1,8:1 y una mediana de edad de 7.5 años. Se encontraron 15 casos de presentación subaguda y 8 de presentación aguda. Los fármacos anticonvulsivantes causales de farmacodermia fueron: fenitoína en 12 pacientes, lamotrigina en 3, levetiracetam en 3, oxcarbazepina en 2 y ácido valproico, carbamazepina, y fenobarbital en 1 paciente cada uno de ellos. El exantema maculopapular fue la forma mas frecuente de presentación en casi la mitad de los casos. La farmacodermia fue simple en 14 pacientes, grave en 8 y no se especificó para 1 paciente. Entre los pacientes con farmacodermia no se presentaron síntomas sistémicos en 16 de ellos. En los 7 pacientes que si tuvieron síntomas, se documentó fiebre en 5, prurito y adenopatías, en 1 paciente respectivamente. Se hospitalizaron 11 pacientes. El tiempo de duración de la farmacodermia tuvo una mediana de 7 días. El tratamiento anticonvulsivante se suspendió en 20 pacientes.

Conclusiones: A pesar de que en la población en estudio la farmacodermia secundaria a anticonvulsivantes fue poco frecuente, reviste gran importancia identificar las reacciones adversas, en especial las graves, que representan un riesgo para la vida del paciente, y suspender el fármaco causal, eliminando así las posibles complicaciones.

Palabras clave: farmacodermia, epilepsia, anticonvulsivantes

Introducción

Los fármacos anticonvulsivantes utilizados en el tratamiento de la epilepsia pueden originar diversas reacciones adversas a medicamentos dentro de las cuales se incluyen las farmacodermias. La mayoría de las farmacodermias secundarias a anticonvulsivantes son benignas y autolimitadas, sin embargo, en algunos casos pueden ser graves y amenazar la vida del paciente. En este trabajo se describirán los aspectos demográficos, las características clínicas y la evolución de los pacientes pediátricos con epilepsia y farmacodermia secundaria a anticonvulsivantes para favorecer un reconocimiento en estadios tempranos de la afección y evitar la falta de apego a los mismos.

Marco teórico

I Epilepsia

La epilepsia es una enfermedad neurológica crónica de etiología diversa, caracterizada por crisis repetidas debidas a descargas sincrónicas recurrentes, anormales y excesivas de las neuronas cerebrales, asociada a diversas manifestaciones neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales; puede ser sintomática, idiopática o criptogénica [Karimzadeh, 2013; Namazi, 2011; Allende, 2004].

La epilepsia es uno de los problemas neurológicos más importantes tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo. Cerca de 50 millones de personas padecen epilepsia, y de éstas el 20% son niños, afectando un estimado de 10.5 millones de niños menores de 15 años [Kuyucu, 2018; Karimzadeh 2013; Namazi, 2011].

La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE por sus siglas en inglés) clasifica a las crisis convulsivas en cuatro grupos basados en sus características clínicas y el reporte del electroencefalograma: focales, generalizadas, desconocidas (espasmos epilépticos) y no clasificadas (imposibilidad para clasificarlas) [Korff, 2021].

Las manifestaciones pueden ser episodios breves menores a un minuto de duración, pérdida transitoria de la conciencia, convulsiones intensas y prolongadas, manifestaciones como pérdida de tono muscular o sensación subjetiva de aparición clínica [Korff, 2021].

El tratamiento farmacológico de la epilepsia con anticonvulsivantes puede llevar al control del 60 al 90% de los pacientes [Karimzadeh 2013]. Los anticonvulsivantes de amplio espectro son de utilidad en los diferentes tipos de crisis convulsivas incluyendo epilepsia focal y generalizada e incluyen: brivaracetam, clobazam, felbamato, lamotrigina, levetiracetam, perampanel, rufinamida, topiramato, valproato y zonisamida. Los de espectro reducido, utilizados para epilepsia focal incluyen: carbamacepina, eslicarbacepina, gabapentina, lacosamida, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, difenilhidantoína, pregabalina y vigabatrina [Korff, 2021]

Los efectos secundarios de los anticonvulsivantes pueden ser somnolencia, síntomas gastrointestinales leves o exantemas desde leves hasta graves que ponen en peligro la vida, incluyendo la falla orgánica [Karimzadeh 2013].

Por ello, el tratamiento óptimo de la epilepsia requiere el reconocimiento correcto del tipo de crisis convulsiva y la selección del(los) anticonvulsivante(s) más apropiado(s) con la posología óptima que mejore la seguridad y la tolerancia al(los) mismo(s) [Kuyucu, 2018; Karimzadeh 2013; Namazi, 2011].

II Reacciones adversas a medicamentos

Paracelso en el siglo XVI llegó a la conclusión “Todo es veneno, nada es veneno, lo único que difiere es la dosis”. Con ello inicia el estudio de la toxicología y la comprensión de las reacciones adversas a la administración de medicamentos [Vallverdú, 2005].

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) se definen por la OMS como una respuesta nociva y no intencionada a un fármaco que ocurre a dosis estándar para el diagnóstico, prevención o tratamiento [OMS, 2019]. Se estima que 2% de las RAM requieren hospitalización. Además, las RAM impactan a 1.5% de pacientes pediátricos no hospitalizados y 9.5% de pacientes pediátricos hospitalizados [Rukasin, 2019].

Cualquier medicamento puede dar origen a una RAM, sin embargo, en la población pediátrica las causas más comunes son antibióticos, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y anticonvulsivantes, y la manifestación más frecuente es una erupción cutánea [Rukasin, 2019].

Las RAM según Rawlins y Thompson se clasifican en reacciones predecibles (tipo A) e impredecibles (tipo B):

- Las reacciones tipo A son consecuencia de efectos farmacológicos directos o indirectos de un medicamento. Pueden ocurrir en cualquier persona que toma el medicamento, son normalmente dosis-dependientes y representan el 80% de las RAM [Rukasin,2019; Christell, 2011].
- Las reacciones tipo B son reacciones impredecibles, no relacionadas con la acción del fármaco, infrecuentes y sólo ocurren en pacientes susceptibles. Estas se denominan también reacciones de hipersensibilidad e incluyen la intolerancia, la alergia y la degranulación de mastocitos no dependiente de IgE [Rukasin 2019; Christell, 2011].

Las reacciones de hipersensibilidad (tipo B) son heterogéneas y tienen mecanismos complejos, muchos de los cuales son aún desconocidos, demostrando la intrincada interacción entre el medicamento y el sistema inmune. El término de alergia a medicamentos se usa en forma específica cuando hay evidencia de una respuesta

mediada inmunológicamente. De acuerdo con Gell y Coombs las reacciones de hipersensibilidad se clasifican en [Rukasin 2019]:

Tipo I Hipersensibilidad inmediata. Este tipo de reacción está mediada por anticuerpos de tipo IgE que reconocen receptores en los mastocitos generando la liberación inmediata de sus gránulos que contienen histamina, triptasa y factor activador de plaquetas, mismos que actúan como aminas vasoactivas y producen vasodilatación y edema – ronchas y angioedema -. De manera más tardía se pueden liberar leucotrienos y prostaglandinas que son responsables de reactivaciones de urticaria o broncoespasmo [Christell, 2011; Moreno, 2004].

Tipo II Hipersensibilidad de tipo citotóxica o dependiente de anticuerpos [Christell, 2011; Moreno, 2004].

Tipo III Hipersensibilidad mediada por complejos inmunes [Christell, 2011; Moreno, 2004].

Tipo IV Hipersensibilidad retardada. Son reacciones que aparecen después de una hora, días o incluso semanas posteriores al inicio de los fármacos. Son mediadas por células T, donde los linfocitos T fármaco-específicos reconocen haptenos a través del receptor de células T, y liberan diversas citocinas y quimiocinas que conducen a fenotipos clínicos variables. Este es el mecanismo inmunológico más frecuente en las RAM.

Recientemente, la hipersensibilidad tipo IV se ha subclasificado en los tipos IVa a IVd. La reacción tipo IVa corresponde a una reacción inmune tipo Th1, donde los macrófagos son las principales células efectoras, secretan IFN γ y estimulan una respuesta proinflamatoria vía FNT α e IL-12. El tipo IVb corresponde a una respuesta inmune tipo Th2, con citocinas IL-4, IL-13 e IL-5 que promueven la expansión clonal de células B, la activación subsecuente de células plasmáticas y la producción de IgE e IgG4. Este mecanismo puede explicar la inflamación rica en eosinófilos que se observa en muchos exantemas inducidos por fármacos y es particularmente relevante en la patogénesis del síndrome de hipersensibilidad a medicamentos. En las reacciones tipo IVc, las células T en sí mismas son las células efectoras. La citotoxicidad directa está mediada por granzima B, granulicina, y en las células que expresan Fas, por Fas ligando. Este mecanismo se observa en los exantemas maculopapulares, pero con más frecuencia en farmacodermias graves como el síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica (SJS/NET). Las reacciones tipo IVd están mediadas por CXCL8 (interleucina 8) y las células T productoras del factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos, con lo que se reclutan neutrófilos y se previene su apoptosis. Este mecanismo juega un papel importante en la pustulosis exantemática aguda generalizada [Hoetzenecker, 2016; Chung, 2016; Christell, 2011].

Pueden existir cofactores para el desarrollo de exantemas como las infecciones virales, sobre todo de la familia de los herpes como VEB, CMV, HHV 6, así como VIH.

Las RAM también se pueden clasificar de acuerdo con el momento de inicio de los síntomas. Las inmediatas ocurren de minutos a 6 horas posteriores a la exposición al medicamento y sus síntomas son debidos a la liberación de mediadores tras la degranulación del mastocito. Las no inmediatas o tardías ocurren minutos a días posteriores a la exposición al fármaco y pueden afectar a un solo órgano (nefritis), originar síntomas aislados (erupción maculopapular) o bien una reacción grave con o sin afección sistémica [Rukasin, 2019].

La probabilidad de que un fármaco específico sea responsable de una RAM se clasifica en: posible, probable, definitiva y cuestionable. Es *posible* cuando la reacción adversa al medicamento es desconocida o existe una explicación alternativa más probable. Es *probable* cuando existe experiencia previa de reacción adversa al medicamento en cuestión, con el curso de tiempo y dosis, y la explicación alternativa es menos probable. Es *definitiva* bajo el mismo concepto que las probables junto la reaparición después de la reexposición al fármaco en cuestión. Finalmente, se considera *cuestionable* cuando no está suficientemente documentada [Cristell, 2011].

a. Farmacodermias

De todos los órganos afectados por una RAM, la piel es la más frecuentemente involucrada. Las reacciones cutáneas adversas a fármacos, o farmacodermias se observan en 0.1 a 1% de los ensayos clínicos pre-mercadeo, y los análisis post-mercadeo sugieren que su incidencia puede ser entre 1 y 8% para algunos tipos de medicamentos (AINEs, antibióticos, antiepilépticos). La incidencia de farmacodermia en los pacientes hospitalizados varía entre 1 y 3%. En su mayoría, las farmacodermias son de naturaleza benigna, como erupciones maculopapulares o urticaria; sin embargo, una tercera parte de los pacientes con farmacodermia requieren manejo hospitalario y un 2% de ellas pueden poner en peligro la vida – pustulosis exantemática aguda generalizada, reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS por sus siglas en inglés) también denominada síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica - [Hoetzenecker, 2016; Chung, 2016; Martínez-Cabriales, 2015].

Exantema maculopapular

Es el tipo más común de farmacodermia y ocurre en aproximadamente 2% de los pacientes hospitalizados. A pesar de denominarse exantema maculopapular, en ocasiones puede tener un patrón eczematoso, psoriasiforme o liquenoide. Clásicamente se caracteriza por máculas y/o pápulas eritematosas simétricamente distribuidas en el tronco y las extremidades, sin desprendimiento epidérmico asociado y sin afección de

mucosas. En ocasiones la distribución del exantema ocurre en áreas de grandes pliegues (intertriginoso, perigenital y perianal) respetando la parte central del tronco.

Cuando el paciente se expone por primera vez al fármaco, la erupción será retardada hasta después de la fase de sensibilización – que dura entre 5 y 7 días – y aparece entre el octavo y décimo días después de la ingesta del fármaco. Por otro lado, en los pacientes previamente sensibilizados las lesiones cutáneas aparecerán entre 6 y 12 horas post-exposición.

Los medicamentos más frecuentemente relacionados con este tipo de exantema son antibióticos, anticonvulsivantes y antihipertensivos. En contraste, los medicamentos menos asociados son los antihistamínicos, la digoxina, los anestésicos tópicos, el ácido acetil salicílico, el acetaminofén y los cumarínicos.

Este tipo de farmacodermia se considera una reacción de hipersensibilidad tipo IV, aunque no siempre se puede demostrar.

Las medidas terapéuticas más importantes son la identificación y rápida discontinuación del fármaco responsable. Dependiendo de la naturaleza y la intensidad de los signos y síntomas se pueden administrar corticosteroides tópicos y antihistamínicos para el alivio de los síntomas. En casos más severos se pueden prescribir esteroides sistémicos por un periodo corto de tiempo [Hoetzenecker, 2016; Chung 2016].

Formas localizadas de exantemas inducidos por drogas

El *exantema flexural e intertriginoso simétrico relacionado con fármacos* es un exantema simétricamente localizado en las áreas de flexión, y se puede acompañar de afección perigenital y perianal. En algunas ocasiones, se pueden observar pápulas, pústulas o vesículas. Rara vez pueden aparecer síntomas sistémicos como fiebre alta, ataque al estado general o afección visceral. Se resuelve con descamación [Hoetzenecker, 2016; Chung 2016].

El *eritema pigmentado fijo* se caracteriza por la presencia de una o pocas máculas o placas circulares u ovales, bien circunscritas, con centros oscuros, en piel y/o en membranas mucosas. Ocasionalmente las lesiones pueden ser ampollosas. Su característica patognomónica es la recurrencia en el mismo sitio con cada nueva exposición al agente causal. Las lesiones son frecuentemente precedidas o acompañadas por una sensación de prurito o ardor. Típicamente se resuelve al discontinuar el agente causal dejando un área circunscrita de hiperpigmentación. Las manifestaciones sistémicas son raras, a menos que se trate de lesiones muy diseminadas, cuando puede aparecer ataque al estado general, fiebre, náusea y

artralgias. Se debe identificar y cesar el agente causal y se pueden aplicar esteroides tópicos por un periodo corto de tiempo para desinflamar [Hoetzenecker, 2016; Chung 2016].

Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) / Necrólisis epidérmica tóxica (NET)

El SJS/NET es una farmacodermia rara con una incidencia de aproximadamente 1.9 casos por millón de habitantes por año. Hay varios factores que impactan en su incidencia: diferencias regionales en la prescripción, bases genéticas (HLA, enzimas metabolizadoras), coexistencia de cáncer, radioterapia concomitante y algunas enfermedades infecciosas. Se considera que el SJS/NET corresponde a dos polos del espectro de una farmacodermia epidermolítica severa que difiere solo por la extensión del desprendimiento cutáneo. Inicia con síntomas inespecíficos de fiebre, malestar ocular y odinofagia. Las lesiones cutáneas aparecen en la región pre-esternal, cara, palmas y plantas. La afección de mucosas oral, genital y/o ocular con eritema y erosiones se puede observar en 90% de los pacientes, y ocasionalmente también se afectan los tractos respiratorio y gastrointestinal. Las lesiones tempranas son máculas que tienden a coalescer y evolucionar a ampollas tensas. Conforme la enfermedad progresa, la piel se desprende. El desprendimiento epidérmico es el factor pronóstico más importante. Cuando el desprendimiento cutáneo es de 1 a 10% se define como SJS, de 10 a 30% como sobreposición, y mayor a 30% como NET. Las secuelas son comunes e incluyen hiper e hipopigmentación, distrofia ungueal y complicaciones oculares. Los medicamentos más frecuentemente asociados son alopurinol, antibióticos, AINEs y anticonvulsivantes.

La administración de IgIV a altas dosis (2g/kg) en forma temprana puede disminuir la mortalidad. También se han descrito buenos resultados como ciclosporina, ciclofosfamida, plasmaféresis, antagonistas de TNF α (etanercept, infliximab), esteroides sistémicos y talidomida. La mortalidad reportada del SJS es de 1 a 5% y se incrementa hasta 25 – 35% en pacientes con NET [Guvénir, 2019; Hoetzenecker, 2016].

Pustulosis exantemática aguda generalizada

Su incidencia se estima en 1 a 5 casos por millón de habitantes por año. La predisposición genética parece ser importante, ya que el HLA B51, DR11 yDQ3 parecen conferir susceptibilidad. Clínicamente se caracteriza por eritema difuso edematoso con la aparición rápida de múltiples pústulas estériles no foliculares. Las pústulas coalescen para dar lugar a grandes áreas de pustulosis. Los sitios de flexión se afectan con mayor frecuencia. En la fase aguda se caracteriza por fiebre y leucocitosis. Puede haber linfadenopatía, ligera elevación de la creatinina y elevación leve de las enzimas hepáticas, pero la afección visceral es rara. Por lo general, resuelve 1 a 3 días después del cese del agente causal dejando un patrón de descamación en forma de collarate. Los

medicamentos más frecuentemente asociados son antibióticos beta-lactámicos y AINEs. La suspensión del fármaco responsable es la acción terapéutica más importante. Se pueden aplicar esteroides tópicos por corto tiempo [Hoetzenecker, 2016; Chung 2016].

Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos

También se conoce como síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos, es una farmacodermia grave que pone en peligro la vida, y es causada por un número limitado de medicamentos. Su incidencia es de 10 por millón de años persona. Esta farmacodermia es tardía, y puede aparecer hasta 2 o 3 meses después de la ingesta inicial del fármaco. Las manifestaciones iniciales son fiebre, exantema, linfadenopatía, hepatitis y leucocitosis con eosinofilia. Las manifestaciones cutáneas son pápulas y máculas eritematosas, que pueden confluir y ser pruriginosas. En ocasiones semeja un exantema maculopapular benigno y ocasionalmente las lesiones son semejantes a blanco de tiro. Las lesiones individuales con frecuencia son hemorrágicas y se distribuyen en forma simétrica en la cara, tronco y extremidades. La fiebre precede al exantema por 1 a 2 días. Los hallazgos cutáneos tempranos son edema periorbitario y facial y eritema con pústulas del tamaño de una cabeza de alfiler. Las mucosas se pueden afectar, sobre todo los labios. Hasta el 70% de los pacientes cursa con linfadenopatía cervical, axilar e inguinal en forma temprana. Se acompaña de leucocitosis con linfocitosis atípica y eosinofilia de grado variable. La afección visceral es común, siendo el hígado, los riñones y los pulmones los órganos más frecuentemente afectados. Los medicamentos asociados con esta farmacodermia son limitados: carbamacepina, dapsona, fenitoína, salazosulfapiridina, fenobarbital, alopurinol y zonisamida. El tratamiento recomendado es con esteroides sistémicos hasta que se alcanza el control completo de la enfermedad. No se deben suspender en forma temprana ya que puede recurrir [Guvenir, 2019; Hoetzenecker, 2016; Chung 2016].

Existen ciertos signos y síntomas clínicos que deben considerarse como “banderas rojas”: edema facial, eosinofilia marcada, lesiones mucosas o conjuntivales, dolor de ojos, hipersensibilidad cutánea, lesiones grisáceas, desprendimiento epidérmico o erosiones, ya que indican una elevada posibilidad de una farmacodermia grave. Y el objetivo de evaluar y buscar estos datos clínicos es interrumpir el cuadro al suspender el agente causal, y poder disminuir la morbilidad de la reacción adversa.

El diagnóstico correcto del tipo de farmacodermia es importante ya que ayuda a definir la latencia y el fármaco responsable. Las opciones terapéuticas incluyen esteroides tópicos y antihistamínicos para el alivio sintomático, y esteroides sistémicos en casos más severos. La IgIV, en ausencia de evidencia que soporte la eficacia de otros tratamientos, debe utilizarse en los casos de SJS/NET [Hoetzenecker, 2016].

No menos importante es la educación del paciente que ha presentado una farmacodermia. Ésta consiste en identificar el agente causal y evitar la exposición al medicamento o grupo farmacológico. Existen brazaletes o collares que pueden ayudar a la rápida identificación de alergia los cuales deberían portar todo el tiempo. Es necesario que los pacientes conozcan el nombre del compuesto activo o nombre comercial que desencadena la sintomatología para reportarla siempre que se prescribe un nuevo medicamento.

III Farmacodermias secundarias a tratamiento anticonvulsivante

Los fármacos anticonvulsivantes se utilizan para el tratamiento óptimo de la epilepsia. De acuerdo a su estructura química, si poseen al menos un anillo aromático, se clasifican en *aromáticos* (lamotrigina, carbamacepina, fenobarbital, fenitoína, oxcarbazepina, felbamato, zonisamida y primidona) y *no aromáticos* (valproato de sodio, topiramato, levetiracetam, clobazam, etosuximida, gabapentina, pregabalina y vigabatrina) [Atanaskovic-Markovic, 2019; Kuyucu, 2018].

Los anticonvulsivantes convencionales como la fenitoína, el fenobarbital, la carbamacepina y el ácido valproico son aún muy utilizados en todos los grupos de edad por su eficacia y bajo costo, a pesar de su alta toxicidad y potencial de hipersensibilidad. Aunque los nuevos anticonvulsivantes se están prescribiendo con mayor frecuencia en los niños por su bajo perfil de toxicidad, la vigilancia de reacciones adversas es altamente recomendada, dado que la seguridad de estos fármacos no se ha establecido a largo plazo. Las tasas y patrones de prescripción de los anticonvulsivantes en niños y adolescentes muestran variaciones sustanciales entre los países y a lo largo de los años. La prevalencia del uso de anticonvulsivantes en la población pediátrica varió entre 2.1 y 4.11 por 1000 niños en la última década [Kuyucu, 2018].

Aunque las RAM por anticonvulsivantes en la población pediátrica son menos frecuentes que por antibióticos y AINEs, son importantes ya que constituyen una de las principales causas de farmacodermias graves [Kuyucu, 2018; Allende 2004]. Además, los pacientes con epilepsia requieren estos medicamentos y en muchas ocasiones las alternativas con las que pueden ser sustituidos no siempre son tan efectivas. Por ello, es importante determinar si la reacción es una verdadera hipersensibilidad, y sí lo es, ofrecer el mejor tratamiento para la misma [Rukasin, 2019; Guvenir, 2018].

La incidencia de exantemas cutáneos asociados con anticonvulsivantes varía entre 5 y 17%, mientras que la incidencia de farmacodermias graves varía de 1 caso por cada 1000 a 10,000 exposiciones al fármaco [Atanaskovic-Markovic, 2019].

Los mecanismos por los cuales los anticonvulsivantes inducen hipersensibilidad no son del todo comprendidos, ya que se consideran de baja inmunogenicidad pues su peso molecular es menor a 1 kDa. Sin embargo, los anticonvulsivantes que contienen un anillo aromático en su estructura química pueden formar un intermediario óxido areno que se puede hacer inmunogénico a través de interacciones con proteínas o macromoléculas celulares. Se han sugerido cuatro modelos principales para explicar la naturaleza de la activación inmune durante una RAM inducida por anticonvulsivantes [Atanaskovic-Markovic, 2019; Kuyucu, 2018]:

1. *Hipótesis hapteno/prohapteno* que propone que el fármaco anticonvulsivante es metabolizado oxidativamente a moléculas intermediarias reactivas potencialmente citotóxicas capaces de interactuar covalentemente con macromoléculas celulares, esto es, que se comportan como haptenos o prohaptenos.
2. *Interacción farmacológica* en la cual los fármacos anticonvulsivantes o sus metabolitos pueden activar directamente a las células T mediante uniones no covalentes, ya sea con la molécula HLA o con el receptor de células T, sin requerir un ligando peptídico específico.
3. *Hipótesis del repertorio peptídico ampliado* que postula que el fármaco o sus metabolitos se pueden unir en forma no covalente con el “bolsillo” del surco de unión de péptidos de ciertas moléculas HLA potenciando que se ligue y presente un nuevo repertorio de péptidos endógenos.
4. *Hipótesis de las señales de daño* que sugiere que diversas señales de daño originadas por estrés inducido por infecciones virales, daño celular o intermediarios tóxicos que intensifiquen la respuesta inmune contra antígenos derivados del fármaco.

La incidencia y severidad de las RAM inducida por anticonvulsivantes se puede afectar por varios factores. Por ello, la identificación de individuos susceptibles y su monitorización clínica cercana durante el período de latencia son clave para prevenirlas [Kuyucu, 2018].

En cuanto a la *edad*, las diferencias en el metabolismo de los medicamentos (disminución en la glucuronidación y su tasa más elevadas de reacciones mediadas por citocromos P) pueden resultar en un incremento en la susceptibilidad a RAM en los niños. Por ejemplo, los exantemas inducidos por lamotrigina son 10 veces más frecuentes en niños que en adultos [Atanaskovic-Markovic, 2019; Kuyucu, 2018].

Las *infecciones virales* pueden ser otro cofactor y probablemente tienen un rol importante en el síndrome de hipersensibilidad por fármacos (DRESS) ya que frecuentemente se detecta reactivación de infecciones latentes por herpes virus. Sin embargo, no se ha determinado si la infección viral es un cofactor o el resultado *per se* de la hipersensibilidad al fármaco [Atanaskovic-Markovic, 2019; Kuyucu, 2018].

Las RAM inducidas por anticonvulsivantes aromáticos son más frecuentes en pacientes con algunas *comorbilidades*: enfermedades autoinmunes como lupus eritematoso sistémico, enfermedades infecciosas – incluyendo al VIH/SIDA – y el tratamiento con esteroides sistémicos [Kuyucu, 2018].

Se ha identificado que una *alta dosis* de inicio, así como una *escalada rápida* de las dosis son factores de riesgo para el desarrollo de RAM inducida por anticonvulsivantes. El uso de *medicamentos concomitantes*, como otros anticonvulsivantes o antimicóticos y macrólidos, también constituye un factor de riesgo para la aparición de una RMA. Por otro lado, la dosis y duración del tratamiento, así como su *administración intermitente* puede aumentar el riesgo de sensibilización y severidad de síntomas [Kuyucu, 2018; Christell 2011].

Dentro de los *factores genéticos* relacionados con predisposición a farmacodermias graves se han descrito mutaciones en enzimas metabólicas o alelos específicos de HLA. Ciertos alelos de HLA se han relacionado al SJS/NET inducido por carbamacepina: HLA-B*1502 en pacientes chinos, HLA-A*3101 en poblaciones europeas [Atanaskovic-Markovic, 2019; Kuyucu, 2018].

La farmacodermia por anticonvulsivantes es usualmente leve, y la gran mayoría presenta un exantema macular o papular difuso y pruriginoso, acompañado de edema facial con predominio en regiones periorbitarias y queilitis. La cara, el tronco y las extremidades superiores son los primeros sitios afectados, seguidos por las extremidades inferiores [Muciño-Bermejo, 2013]. Los anticonvulsivantes que causan exantemas con mayor frecuencia son del tipo aromático como la carbamacepina, la fenitoína y la lamotrigina. Generalmente ocurre después de una hora de la última administración del fármaco y es una reacción no inmediata mediada por células T. Las reacciones de hipersensibilidad ocurren con frecuencia durante el incremento de la dosis entre la 2da y la 8va semanas de iniciado el tratamiento.

Sin embargo, en ocasiones puede ser una reacción adversa grave como el SJS/NET, la pustulosis exantemática aguda generalizada o el síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes, El síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes está más frecuentemente asociado con anticonvulsivantes aromáticos “antiguos” como carbamacepina, fenobarbital y fenitoína; aunque también se ha documentado con nuevos

medicamentos como la lamotrigina, oxcarbazepina y zonisamida [Atanaskovic-Markovic, 2019].

Existen escasos estudios que describan las farmacodermias inducidas por anticonvulsivantes en la población pediátrica. Atanaskovic-Markovic y cols. evaluaron a 100 pacientes pediátricos con sospecha de farmacodermia para confirmar o descartar la hipersensibilidad al fármaco, demostrando hipersensibilidad retardada en el 66%. En su mayoría fueron farmacodermias benignas y autolimitadas: exantema maculopapular con o sin fiebre (57.6%), urticaria con o sin angioedema y fiebre (28.8%) o exantema morbiliforme con o sin fiebre (4.5%). El 9.1% fueron farmacodermias graves como DRESS (7.6%) y SJS (1.5%) [Atanaskovic-Markovic, 2019].

En otro estudio, Guvenir y cols. evaluaron 570 pacientes pediátricos en tratamiento con anticonvulsivantes, de los cuales 31 (5.4%) desarrollaron farmacodermia. Veintidós (71%) de ellos tuvieron una reacción cutánea leve con exantema maculopapular y 9 (29%) tuvieron una reacción grave - 5 con SJS y 4 con síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes. De estos pacientes, el 71% usaban un solo anticonvulsivante y el 61% eran de tipo aromático. El tiempo transcurrido entre el inicio del anticonvulsivante y el de la farmacodermia fue de 28 días. Los autores también observaron que los pacientes menores de 12 años, bajo tratamiento con múltiples anticonvulsivantes y de tipo aromático desarrollaron farmacodermias con mayor frecuencia, y por ello sugieren que sean monitorizados cuidadosamente para evitar farmacodermias, sobretodo graves [Guvenir, 2018].

Anderson y cols. encontraron que, de 180 niños bajo tratamiento con anticonvulsivantes, solo 11 (6.1%) presentaron una farmacodermia, 9 de tipo maculopapular y 2 SJS. El fármaco asociado con mayor frecuencia a la reacción adversa fue la carbamacepina, y los causales de SJS fueron fenitoína y fenobarbital [Anderson, 2015].

Por otro lado, Yilmaz y cols evaluaron 289 niños con epilepsia de reciente diagnóstico bajo tratamiento con anticonvulsivantes por lo menos durante 12 meses. Solo 3 (1%) niños tuvieron un exantema maculopapular por carbamacepina, y en uno de ellos se continuó con el medicamento a una dosis menor. [Yilmaz, 2014]

Los anticonvulsivantes aromáticos son los más frecuentemente responsables de las farmacodermias. Atanaskovic-Markovic y cols. encontraron que en el 83% de sus pacientes pediátricos con hipersensibilidad comprobada la carbamacepina, la lamotrigina y el fenobarbital fueron los responsables de la farmacodermia [Atanaskovic-Markovic, 2019]. Sin embargo, los anticonvulsivantes no aromáticos también pueden ocasionalmente generar reacciones de hipersensibilidad. Dentro de este segundo grupo, el ácido valproico es el más frecuentemente relacionado con RAM, tanto leves como

graves, especialmente cuando se usa junto con algún otro fármaco anticonvulsivante [Atanaskovic-Markovic, 2019; Guvenir 2018; Anderson, 2015; Yimaz, 2014]. En general, los anticonvulsivantes no aromáticos que tienen un riesgo relativamente menor de RAM deben preferirse cuando se seleccionan medicamentos alternativos en pacientes que han desarrollado una RAM.

En un estudio reciente del Instituto de Korea en 2020 durante el periodo de 2008-2017 analizaron 2,942 casos de los cuales solo 8% de los casos fueron de reacciones adversas al medicamento graves o potencialmente mortales, como SJS, TEN o DRESS. [Kim, HK, 2020].

Planteamiento del problema

La epilepsia es el trastorno neurológico más común en la población pediátrica y su tratamiento se realiza con fármacos anticonvulsivantes, ya sea con uno o más fármacos. Sin embargo, los anticonvulsivantes pueden ser responsables de farmacodermias, en su mayoría benignas y autolimitadas, pero ocasionalmente graves que amenazan la vida del paciente. Existen descripciones de farmacodermias por anticonvulsivantes en población adulta en México y el mundo, pero hay una escasez de estudios en población pediátrica, y ninguno en población pediátrica mexicana.

Pregunta de Investigación

¿Cuáles son los aspectos demográficos, las características clínicas y la evolución de los pacientes pediátricos con farmacodermias secundarias al tratamiento anticonvulsivante atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría?

Justificación

El Instituto Nacional de Pediatría (INP) busca en su misión, realizar investigación con rigor metodológico para poder dar una atención médica del más alto nivel. Al ser el INP un centro de referencia de tercer nivel de atención, tiene la necesidad de contar con el conocimiento acerca de los padecimientos que tienen poca incidencia en el país.

Por ello mismo es necesario describir el perfil clínico de las farmacodermias secundarias al tratamiento anticonvulsivante para poder brindar una atención íntegra y de calidad a los pacientes con este padecimiento.

La finalidad que persigue el describir el perfil clínico de los pacientes pediátricos con epilepsia y farmacodermias secundarias al tratamiento anticonvulsivante es dar a

conocer al médico las características demográficas, clínicas, diagnóstico, tratamiento y evolución de estos pacientes.

Existe escasa literatura – fuera de reportes de casos - en población pediátrica de las farmacodermias inducidas por anticonvulsivantes, ninguna de ellas en población mexicana, por lo cual se hace de interés describir las características epidemiológicas y clínicas en nuestra población.

Los resultados obtenidos se presentarán en reuniones internacionales de la especialidad, además serán publicados en una revista de impacto internacional. De igual manera se publicarán en formato de tesis para obtener el grado de Pediatría.

Hipótesis

No se requiere de hipótesis por tratarse de un estudio descriptivo.

Objetivos

Objetivo general:

Determinar los aspectos demográficos, las características clínicas y la evolución de los pacientes pediátricos con farmacodermias secundarias al tratamiento anticonvulsivante atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

Objetivos específicos

1. Identificar la farmacodermia más frecuente secundaria al tratamiento anticonvulsivante en pacientes pediátricos.
2. Identificar el anticonvulsivante más frecuentemente asociado con farmacodermias en pacientes pediátricos.
3. Describir las características demográficas de los pacientes con farmacodermias (sexo, edad, enfermedad de base) secundarias al tratamiento anticonvulsivante.
4. Describir las manifestaciones clínicas de los pacientes pediátricos con farmacodermias secundarias al tratamiento anticonvulsivante.
5. Describir la evolución de los pacientes pediátricos con farmacodermias secundarias al tratamiento anticonvulsivante.
6. Clasificar las farmacodermias secundarias al tratamiento anticonvulsivante de acuerdo a su gravedad.

Material y Métodos

Tipo de estudio

Estudio retrospectivo, retrolectivo, observacional, transversal y descriptivo.

Población objetivo

Pacientes pediátricos con epilepsia y farmacodermia secundaria al tratamiento con anticonvulsivantes en un hospital de tercer nivel en México.

Población elegible

Pacientes menores de 18 años con diagnóstico de epilepsia y farmacodermia secundaria al tratamiento con anticonvulsivantes que hayan sido atendidos en los servicios de urgencias, hospitalización o consulta externa – de Dermatología y/o Neurología – del Instituto Nacional de Pediatría, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de diciembre de 2019.

Criterios de selección

De inclusión

Expedientes de pacientes pediátricos:

1. Hombres o mujeres menores de 18 años de edad
2. Con tratamiento anticonvulsivante
3. Con diagnóstico de farmacodermia

De exclusión

1. Cuya farmacodermia no sea secundaria al tratamiento anticonvulsivante.
2. Expedientes incompletos que no permitan el llenado de la hoja de captura de datos
3. Casos que no fueron valorados por el servicio de dermatología,
4. En donde no se especificó las características de la farmacodermia

Ubicación del estudio

Urgencias, hospitalización o consulta externa – de Dermatología y/o Neurología – del Instituto Nacional de Pediatría

Variables de estudio

Variable	Definición	Tipo de variable Escala de medición
Género	Denominación que se le da a un sujeto según sus características fenotípicas y genotípicas	Cualitativa 1. Femenino 2. Masculino

Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de una persona que ha vivido una persona	Cuantitativa Años y meses
Edad de inicio de las crisis convulsivas	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la primera crisis convulsiva	Cuantitativa Años y meses
Edad de inicio del tratamiento anticonvulsivante	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta que la primera administración de tratamiento anticonvulsivante	Cuantitativa Años y meses
Tipo de epilepsia	Clasificación de la epilepsia de acuerdo a la ILAE	Cualitativa 1. Focal 2. Generalizada 3. Desconocida 4. No especificada
Número de fármacos anticonvulsivantes	Cantidad de fármacos utilizados para el control de la epilepsia	Cuantitativa 1. Uno 2. Dos 3. Tres o más
Medicamento anticonvulsivante	Compuesto destinado a combatir las crisis neuronales	Cualitativa 1. Ácido valproico 2. Carbamacepina 3. Fenitoína 4. Fenobarbital 5. Lamotrigina 6. Levetiracetam 7. Oxcarbazepina 8. Otro Especificar _____
Variable	Definición	Tipo de variable Escala de medición
Dosis terapéutica	Es la dosis que produce el efecto deseado en el paciente. En general es un rango entre la dosis mínima (la menor dosis que produce el efecto terapéutico) y la dosis máxima (mayor dosis que puede ser tolerada sin aparición de efectos tóxicos).	Cualitativa 1. Si 2. No 3. No consignado

Edad de inicio de la farmacodermia	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta que apareció la farmacodermia	Cuantitativa Años y meses
Latencia de inicio de la farmacodermia	Tiempo transcurrido desde el inicio del anticonvulsivante hasta el inicio de la farmacodermia	Cuantitativa Días
Tipo de farmacodermia	Clasificación de la farmacodermia de acuerdo con sus manifestaciones clínicas	Cualitativa 1.Eritema pigmentado fijo 2.Exantema flexural e intertriginoso simétrico relacionado con fármacos 3. Exantema macular 4. Exantema maculopapular 5. Exantema papular 6. Exantema urticariforme 7. Exantema purpúrico 8. SJS/NET a. menos 10% SC afectada b.10 a 30% de SC afectada c.más 30% SC afectada 9. Pustulosis exantemática aguda generalizada 10. Síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes
Variable	Definición	Tipo de variable Escala de medición
Signos y síntomas agregados	Manifestaciones subjetivas y objetivas además la dermatosis	1. Fiebre 2. Prurito 3. Adenopatías 4. Hepatitis

		5. Neumonitis 6. No presenta Especificar: _____
Gravedad de la farmacodermia	Clasificación de la farmacodermia de acuerdo a si tiene o no manifestaciones sistémicas y si pone o no en peligro la vida	Cualitativo 1. Benigna (simple) 2. Grave (compleja)
Ingreso hospitalario	La gravedad de la farmacodermia requirió ingreso hospitalario para su atención	Cualitativa 1. Si 2. No
Duración de la farmacodermia	Tiempo desde el inicio de la farmacodermia hasta su resolución	Cuantitativa Días
Ajuste de terapia anticonvulsivante	Debido a la farmacodermia fue necesario modificar la dosis del medicamento o suspenderlo y sustituirlo con otro.	Cualitativa 1. Sí a. se modificó la dosis b. se suspendió el medicamento 2. No

Tamaño de muestra

La muestra se determinó por conveniencia, incluyendo de forma consecutiva no probabilística los expedientes de todos los pacientes pediátricos con epilepsia y farmacodermia secundaria al tratamiento con anticonvulsivantes, que cumplieron con los criterios de selección, valorados en los servicios de Urgencias, Hospitalización y Consulta Externa - Dermatología y/o Neurología - del Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido del 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2019

Procedimiento

- Se identificaron los expedientes de los pacientes a través del Archivo Clínico del Hospital y los archivos propios del servicio de Dermatología para el período señalado.
- Se seleccionaron los expedientes que cumplían los criterios de selección
- Se recolectó la información con la hoja de captura de datos (Anexo 1) y posteriormente se transfirió la información a una base de datos diseñada expreso para su posterior análisis.

Análisis estadístico

Se realizó el análisis descriptivo de las variables, resumiendo la información para las variables cuantitativas con media y desviación estándar si contaban con distribución normal y se representaron mediante el gráfico de cajas y bigotes. En caso de que las variables a medir no tuvieran esta distribución, se estimó su valor mínimo y máximo y se calculó la mediana. Para las variables cualitativas se resumió su información mediante frecuencias con proporciones y se representaron mediante el gráfico de barras.

Hoja de recolección de datos

Ver anexo 1.

Recursos

Recursos humanos: 1 Dermatóloga Pediatra y 1 Residente de Pediatría, quienes diseñaron el protocolo, realizaron la revisión de los expedientes, el llenado de la hoja de captura de datos y su vaciamiento a una base de datos, el análisis de resultados y publicación de los mismos; 2 asesores metodológicos quienes participaron en el diseño del protocolo, análisis de los resultados y publicación de los mismos.

Recursos materiales: Hojas de recolección de datos, plumas y lápices. Computadora portátil, microsoft excel, IBM SPSS Statistics Viewer.

Consideraciones éticas

En este estudio solamente se revisaron expedientes, por lo cual los pacientes no estuvieron expuestos a intervención o maniobra alguna por parte de los investigadores. De cualquier modo, los investigadores nos comprometimos a mantener y salvaguardar el anonimato y la confidencialidad de todos y cada uno de los pacientes cuyo expediente fue revisado.

Resultados

Se solicitó al Departamento de Archivo Clínico del Instituto Nacional de Pediatría, la base de datos de todos los expedientes de los pacientes con diagnóstico de epilepsia en el periodo del 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2019 - de acuerdo con la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud, versión oficial vigente (CIE-10) - y fueron proporcionados 1650 expedientes con la clave G40.0 (Epilepsia). De los 1650 expedientes, únicamente se incluyó la información de los expedientes de pacientes con epilepsia cuya farmacodermia fue secundaria a anticonvulsivantes, identificados a través del expediente electrónico con el comando de búsqueda “farmacodermia, alergia, efecto adverso, dermatología, anticonvulsivante” y que fueron solamente 6. Además de la información proporcionada por el Archivo Clínico, se realizó la revisión de los archivos de interconsultas,

obteniéndose 96 interconsultas realizadas con diagnóstico de “farmacodermia” en pacientes hospitalizados en el periodo especificado. Se excluyeron 37 de ellos ya que la farmacodermia fue secundaria a antibióticos en 28 casos y a analgésicos en 9 casos. También se excluyeron aquellos casos en los que no fueron valorados por el servicio de dermatología, no se pudo identificar el fármaco causal o no se especificaron las características de la farmacodermia.

De los 23 pacientes incluidos, 13 (56.5) fueron del sexo masculino, con una relación hombre-mujer de 1.8:1, con una mediana de edad de 7.5 años (2 meses a 16 años). La mediana de la edad de inicio de las crisis convulsivas fue de 3 años (3 meses a 15 años).

La epilepsia fue primaria en 16 pacientes; focal en 14 (60.9%) y generalizada en 2 (8.7%) de ellos. En 7 (30.4%) pacientes la epilepsia fue secundaria a diversas patologías; fue focal en un paciente con tuberculomas y generalizada en los pacientes con resección de craneofaringioma, hemorragia subaracnoidea y síndrome colestásico.

Al momento del diagnóstico de epilepsia, 15 (65%) pacientes recibían monoterapia, 4 (17%) recibían 2 fármacos, 2 (9%) recibían 3 fármacos, 1(4%) recibía 4 fármacos y 1 (4%) recibía 5 fármacos.

Los fármacos anticonvulsivantes causales de farmacodermia fueron: fenitoína en 12 (52%) pacientes, lamotrigina en 3 (13%), levetiracetam en 3 (13%), oxcarbazepina en 2 (9%) y ácido valproico, carbamazepina, y fenobarbital en 1 (4%) paciente cada uno de ellos (ver gráfico 1).

En la tabla 1 y el gráfico 2 se pueden observar los medicamentos que tuvieron latencia de inicio de la farmacodermia aguda y/o subaguda. Se presentaron 15 (65%) casos de forma subaguda y 8 (35%) de forma aguda.

La presentación más frecuente de farmacodermia asociada a medicamentos anticonvulsivantes fue el **exantema maculopapular**, observado en 11 (48%) pacientes. Este tipo de exantema se observó en pacientes bajo tratamiento con fenitoína (7 pacientes), lamotrigina (2 pacientes), oxcarbazepina (1 paciente) y ácido valproico (1 paciente) como puede observarse en la Tabla 2.

El **exantema** exclusivamente **papular**, se observó en 3 (13%) pacientes. De ellos, 2 pacientes estaban bajo tratamiento con fenitoína y 1 paciente bajo tratamiento con levetiracetam (ver Tabla 2).

El **síndrome de SJS / NET** ocurrió en 3 (13%) pacientes. Uno de ellos bajo tratamiento con carbamacepina, otro bajo tratamiento con lamotrigina y el último bajo tratamiento con fenitoína (ver Tabla 2).

El **eritema multiforme** se observó en 2 (9%) pacientes, 1 de ellos en tratamiento con fenitoína y el otro con levetiracetam (ver Tabla 2).

Por otro lado, el **síndrome urticariforme**, la **dermatitis acneiforme pustular**, el **eritema localizado** y la **eritrodermia** se observaron en 1 paciente cada uno de ellos; los medicamentos responsables fueron fenitoína, oxcarbazepina, fenobarbital, levetiracetam y fenitoína, respectivamente (ver Tabla 2).

La farmacodermia se catalogó como simple en 14 (61%) pacientes, grave en 8 (35%) y no se especificó para 1 paciente (4%) como se puede observar en el gráfico 3.

Entre los pacientes con farmacodermia no se presentaron síntomas sistémicos en 16 (70%) de ellos. En los 7 pacientes que, si tuvieron síntomas, se documentó fiebre en 5, prurito y adenopatías, en 1 paciente respectivamente.

Poco menos de la mitad de los pacientes (11, 48%) requirieron hospitalización ante el diagnóstico de farmacodermia; los restantes 12 (52%) se siguieron por consulta externa. El tiempo de duración de la farmacodermia tuvo una mediana de 7 (1 – 20) días; sin embargo, este dato no se especificó para 9 (39%) pacientes. La terapia anticonvulsivante se suspendió en 20 (87%) casos, manifestando mejoría de los síntomas. En 3 (13%) de los casos reportados como farmacodermias simples no se modificó la prescripción médica del anticonvulsivo.

En los 10 años del estudio, el mayor número de casos ocurrieron en el 2017, fueron 6 casos, 5 de ellos por fenitoína y 1 por levetiracetam. En el periodo 2010 a 2012 no se registraron casos de farmacodermias secundarias a anticonvulsivos (ver Tabla 3)

Discusión

En este estudio, se encontró que la farmacodermia secundaria a tratamiento anticonvulsivante en pacientes con epilepsia es poco frecuente, observándose en el 1.4% de los pacientes con epilepsia bajo tratamiento, con una frecuencia aproximada de 2.3 casos nuevos por año.

Si bien la mediana de inicio de la epilepsia en nuestros pacientes (3 años) está acorde con lo descrito por la Liga Internacional contra la Epilepsia [Koff, 2021], la mediana de presentación de la farmacodermia fue de 7.5 años, ligeramente menor a la documentada por Guvenir y cols (7.5 vs. 8.9 años). La farmacodermia secundaria a anticonvulsivos

tuvo un predominio ligero en hombres (56.5%), muy semejante a lo documentado por Guvenir en 2018 quién encontró una frecuencia de 55.8% en el género masculino [Guvenir, 2018].

En el 66% de los pacientes la latencia de inicio de la farmacodermia fue subaguda, significativamente menor a lo reportado por Guvenir y cols. quienes encontraron una latencia subaguda en el 99% de los casos. En dicho estudio el tiempo transcurrido entre el inicio del anticonvulsivante y la presentación de la farmacodermia fue de 28 días [Guvenir, 2018].

A diferencia de lo reportado por Atanoskovic-Markovic y cols, donde predominaron los cuadros simples, benignos y autolimitados (90.9%) y las farmacodermias graves como DRESS y SJS se observaron en porcentajes menores (7.6% y 1.5%), nuestros pacientes tuvieron un 65% de cuadros simples, y un 35% de farmacodermias complejas [Atanaskovic-Markovic, 2019]. A diferencia de nuestro estudio, en Korea también demostraron que solo 8% de sus casos fueron farmacodermias graves o potencialmente mortales, como SJS, TEN o DRESS [Kim, HK, 2020].

Dado que cerca de un 40% de nuestros pacientes fueron hospitalizados como consecuencia de la farmacodermia, se podría inferir que hasta un 5% de pacientes con farmacodermias simples fueron internados; sin embargo, estos casos correspondieron a pacientes que se encontraban hospitalizados por otras causas y desarrollaron la farmacodermia simple durante su hospitalización. En ningún estudio se describe que los pacientes con farmacodermias simples requieran hospitalización.

El exantema maculopapular fue la manifestación dermatológica más frecuente de farmacodermia (44%) especialmente asociada con medicamentos como fenitoína, lamotrigina, oxcarbazepina y ácido valproico; hallazgo similar a lo reportado por diversos autores en la literatura [Atanaskovic-Markovic, 2019; Guvenir, 2019; Hoetzenecker, 2016; Chung, 2016; Christell, 2011, Yilmaz, 2014]. Por otro lado, las formas graves como SJS/NET y eritema multiforme solo afectaron a 2-3% de nuestros pacientes, porcentaje marcadamente menor que el 18% reportado por Anderson y cols. [Anderson, 2015].

La fenitoína fue el medicamento asociado en un 52% de los casos de farmacodermia en el Instituto Nacional de Pediatría, a diferencia de otros estudios donde predomina la carbamacepina hasta en un 45.2%; en nuestro estudio la carbamacepina fue el medicamento asociado en solamente el 1% de los casos [Guvenir, 2018, Yilmaz, 2014]. La duración de la farmacodermia tuvo un rango entre 1 – 20 días (con mediana de 7) que es mayor a los 5-7 días reportados por Chung [Chung, 2016]. Si bien no hay una

explicación clara de la mayor duración de la farmacodermia en nuestros pacientes, podría relacionarse con la gravedad de la misma.

Tras realizar el diagnóstico clínico y la correlación con el anticomicial, en los casos de farmacodermias benignas y simples se continuó con la prescripción sin ajuste de dosis; mientras que en los casos graves se suspendió el agente causal sustituyéndose por un nuevo medicamento anticomicial en 87% de los casos.

Es de vital importancia identificar las manifestaciones clínicas, entre ellas las dermatológicas, la sintomatología asociada y el fármaco sospechoso, para determinar si es verdadera hipersensibilidad, y si lo es, ofrecer mejor tratamiento con la finalidad de mitigar la RAM por anticonvulsivantes [Rukasin, 2019)].

Por la naturaleza retrospectiva del estudio, los hallazgos obtenidos a partir de él, deben tomarse con cautela - especialmente la baja frecuencia de farmacodermia por anticonvulsivantes - dado que se excluyeron gran cantidad de expedientes con información incompleta, que carecían de valoración por dermatología o al menos de una adecuada exploración de la piel que diera lugar a una descripción minuciosa de la dermatosis. Por ello, sería recomendable seguir de forma prospectiva a los pacientes bajo tratamiento con medicamentos anticonvulsivantes, para identificar oportunamente las reacciones adversas a los mismos, garantizando que se interconsulte oportunamente al servicio de dermatología.

Conclusiones

En la población de estudio, la frecuencia de farmacodermia secundaria a anticonvulsivantes en pacientes con epilepsia fue de 1.4%, con ligero predominio en varones y mediana de presentación a los 7.5 años.

El exantema maculopapular fue la manifestación clínica más frecuente y la fenitoína el principal agente causal.

La suspensión del anticomicial fue altamente efectiva en el manejo de la farmacodermia.

Recomendaciones

Los autores recomiendan la descripción detallada de las farmacodermias, la búsqueda del medicamento causal (tras correlacionar el tiempo de latencia entre la administración del medicamento con la aparición de las lesiones) y fomentar las interconsultas al Servicio de Dermatología ante casos sospechosos, para futuros trabajos de investigación

Referencias

1. Allende-Bandrés MA, Izuel-Rami M, Urbietta-Sanz E, Villar-Fernández I, Carcelén-Andrés J.. Síndrome de hipersensibilidad cruzado entre antiepilépticos: a propósito de un caso. *Farm Hosp (Madrid)* 2004;28(19): 56-58.
2. Anderson M, Egunsola O, Cherrill J, Millward C, Fakis A, Choonara L. A prospective study of adverse drug reactions to antiepileptic drugs in children. *BMJ Open* 2015;5:e008298.
3. Atanaskovic-Markovic M, Jankovic J, Tmusic V, Gavrovic-Jankulovic M, Cirkovic-Velickovic T, Nikolic D, Skoric D. Hypersensitivity reactions to antiepileptic drugs in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2019;30:547-22.
4. Christell M. Reacciones medicamentosas severas en piel. *Rev Med Clin Condes* 2011;22(6):757-65.
5. Chung WH, Wang CW, Dao RL. Severe cutaneous adverse drug reactions. *J Dermatol.* 2016;43(7):758-66.
6. Guvenir H, Arikoglu T, Vezir E, Misirlioglu ED. Clinical phenotypes of severe cutaneous drug hypersensitivity reactions. *Curr Pharm Des* 2019;25(36):3840-54.

7. Guvenir H, Misirlioglu ED, Civelek E, Toyran M, Buyuktiryaki B, Ginis T, Capanoglu M, Gurkas E, Guven A, Kocabas CN. The frequency and clinical features of hypersensitivity reactions to antiepileptic drugs in children: A prospective study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(6):2043-50.
8. Hoetzenecker W, Nägeli M, Mehra ET, et al. Adverse cutaneous drug eruptions: Current understanding. *Semin Immunopathol* 2016;38(1):75-86.
9. Karimzadeh P, Bakrani V. Antiepileptic drug-related adverse reactions and factors influencing these reactions. *Iran J Child Neurol*. 2013;7(3):25-9.
10. Kim HK, Kim DY, Bae EK, Kim DW. Adverse Skin Reactions with Antiepileptic Drugs Using Korea Adverse Event Reporting System Database, 2008-2017. *J Korean Med Sci*. 2020;35(4):1-9
11. Korff C, Wirrel E. ILAE classification of seizure and epilepsy. *UpToDate* 2021;1-12.
12. Kuyucu S, Caubet JC. Hypersensitivity reactions to antiepileptic drugs in children: epidemiologic, pathogenetic, clinical and diagnostic aspects. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(6):1879-91.
13. Martinez-Cabriales SA, Gómez-Flores M, Ocampo-Candiani J. Actualidades en farmacodermias severas: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET). *Gac Med Mex* 2015;151(6):777-87.
14. Moreno M, Diaz M, Dancziger E, Kaminsky A. Hipersensibilidad a medicamentos. *Dermatol Peru* 2004;14(1):1-23.
15. Namazi S, Brohani-Haghighi A, Karimzadeh I. Adverse reactions to antiepileptic drugs in epileptic outpatients: a cross-sectional study in Iran. *Clin Neuropharmacol*. 2011;34(2):79-83.
16. OMS. Organización Mundial de la Salud. Indicadores de farmacovigilancia. Un manual práctico para la evaluación de los sistemas de farmacovigilancia. OMS 2019;1-87.
17. Rukasin CRF, Norton AE, Broyles AD. Pediatric drug hypersensitivity. *Curr Allergy Asthma Rep* 2019;19(2):1-13

18. Vallverdú J, La evolución de los venenos a la evaluación de riesgos. Revista de Toxicología [Internet] 2005;22(3):153-61. Recuperado de <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=91922301>.
19. Yilmaz U, Yilmaz TS, Dizdarer G, Akinci G, Gûzel O, Tekgûi H. Efficacy and tolerability of the first antiepileptic drug in children with newly diagnosed idiopathic epilepsy. Seizure 2014;23:252-59.

A N E X O S

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Farmacodermias secundarias al uso de anticonvulsivantes en pacientes pediátricos con epilepsia: Experiencia en el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo Enero 2010 – Diciembre 2019.

Número de paciente []

Iniciales: _____

No. de expediente:

Género: [] Masculino [] Femenino

Edad: _____ años

Edad de inicio de crisis convulsivas: _____ años

Edad de inicio del tratamiento anticonvulsivante: _____ años

Tipo de epilepsia:

[] Focal [] Generalizada [] Desconocida [] No clasificada

Número de fármacos anticonvulsivantes:

[] Uno [] Dos [] Tres o más

Medicamento anticonvulsivante:

[] Ácido valproico [] Carbamacepina [] Clobazam

[] Etosuximida [] Fenitoína [] Fenobarbital

[] Lamotrigina [] Levetiracetam [] Oxcarbazepina

[] Topiramato [] Vigabatrina

[] Otro especificar _____

Dosis terapéutica

[] Sí [] No [] No consignado

Edad de inicio de la farmacodermia _____ años

Latencia de inicio de la farmacodermia _____ días

Tipo de farmacodermia:

[] Eritema pigmentado fijo [] Exantema flexural e intertriginoso

[] Exantema macular [] Exantema maculopapular

- Exantema papular Exantema urticariforme
 Exantema purpúrico SJS/NET % SC afectada
 Pustulosis exantemática aguda generalizada menos 10%
 Síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes 10 a 30%
 más 30%

Signos y síntomas agregados:

- Artralgias Ataque al estado general Fiebre
 Hepatitis Neumonitis
 Otro Especificar _____

Gravedad de la farmacodermia:

- Benigna (simple) Grave (compleja)

Ingreso hospitalario

- Sí No

Duración de farmacodermia: _____ días

Ajuste de terapia anticonvulsivante

- Sí No
 se modificó la dosis
 se suspendió el medicamento

TABLAS

Tabla 1 Medicamentos anticonvulsivantes y latencia de inicio de la farmacodermia

Medicamento Anticonvulsivante	Latencia de inicio de la enfermedad	
	Aguda	Subaguda
Ácido valproico	1	0
Carbamacepina	1	0
Fenitoína	4	8
Fenobarbital	0	1
Lamotrigina	1	2
Levetiracetam	1	2
Oxcarbazepina	0	2

Tabla 2 Tipo de farmacodermia secundaria a anticonvulsivantes

Tipo de farmacodermia	Frecuencia	Porcentaje
Exantema maculopapular	11	48
Exantema papular	3	13
SJS / NET	3	13
Eritema multiforme	2	9
Síndrome urticariforme	1	4
Dermatitis acneiforme pustular	1	4
Eritema localizado	1	4
Eritrodermia	1	4

Tabla 3 Distribución anual de casos de farmacodermias

Año	Número de casos	Fármaco
2013	1	Levetiracetam
2014	2	Fenitoína
2015	3	Fenitoína (2) Fenobarbital (1)
2016	3	Fenitoína Lamotrigina Oxcarbazepina
2017	6	Fenitoína (5) Levetiracetam (1)
2018	2	Levetiracetam Carbamacepina
2019	3	Lamotrigina (2) Oxcarbazepina (1)
2020	2	Fenitoína Lamotrigina

GRÁFICOS

Gráfico 1 Medicamento Anticonvulsivante asociado a Farmacodermia

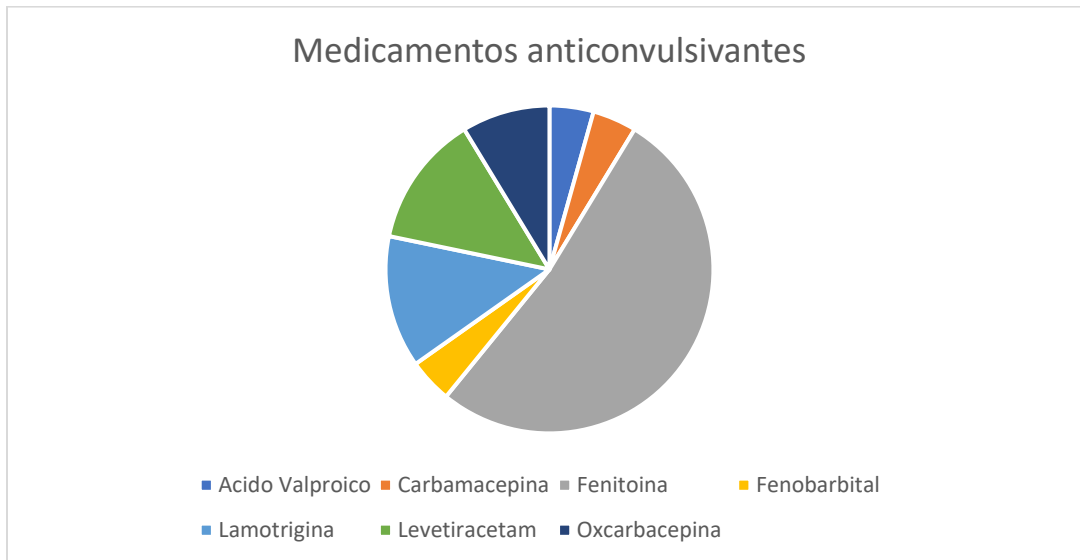


Gráfico 2 Latencia de inicio de farmacodermia

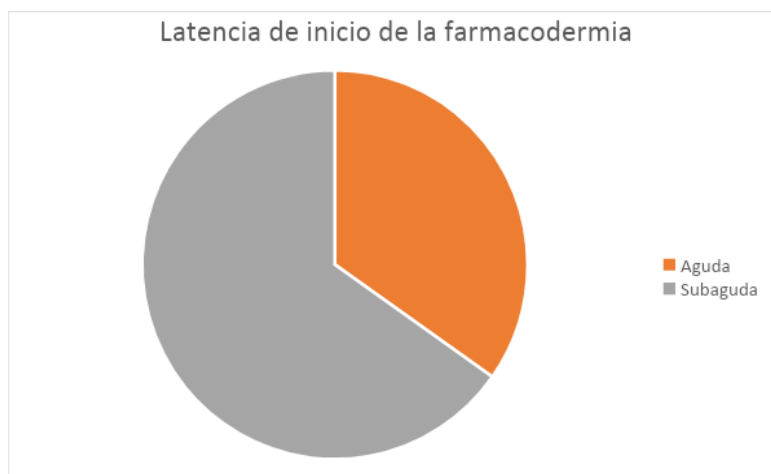
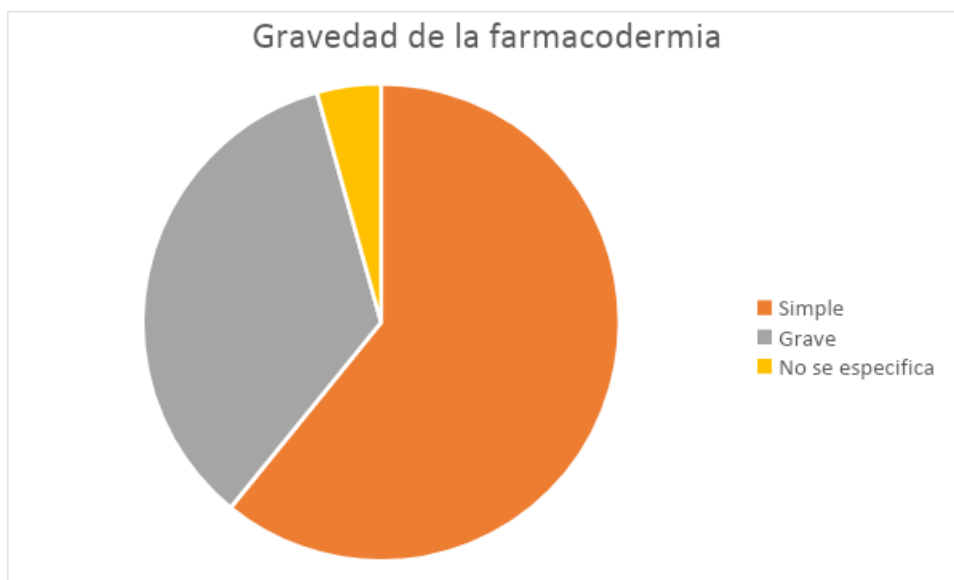


Gráfico 3 Gravedad de la farmacodermia



Cronograma de Actividades

Actividad	Junio a Septiembre 2020	Octubre 2020	Noviembre 2020	Diciembre 2020	Enero 2021	Febrero 2021	Marzo 2021	Abril 2021 a octubre 2021	Octubre 2021	Diciembre 2021 a Junio 2022	Febrero 2021-Junio 2022	Junio 2022
Búsqueda bibliográfica												
Marco teórico Antecedentes Planteamiento del problema												
Justificación Objetivos												
Material y métodos												
Plan de análisis estadístico												
Presentación al grupo académico												
Aprobación del proyecto												
Recolección de la información												
Procesamiento de la información												
Análisis de la información												
Redacción de la tesis												
Presentación de la tesis												