

- **Título del artículo:**

***MANIFESTACIONES CUTÁNEAS GRAVES DE HIPERSENSIBILIDAD A MEDICAMENTOS
EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO.***

***SEVERE CUTANEOUS MANIFESTATIONS OF HIPERSENSITIVITY TO DRUGS IN A
PEDIATRIC HOSPITAL***

- **Autores:** Suárez-Bustamante Huélamo María^a, Alonso-Cadenas José Antonio^{a,b}, Noguera Morel Lucero^c, Carmelo Escudero Diez^d, Jiménez García Raquel^e, de la Torre Espí Mercedes^{a,b}.

(a) Servicio de Urgencias. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.

(b) Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Universitario La Princesa.

(c) Servicio de Dermatología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.

(d) Servicio de Alergia. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.

(e) Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús.

- **Autor de correspondencia:** José Antonio Alonso Cadenas, jalonsocadenas@gmail.com, Servicio de Urgencias. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús

Manifestaciones cutáneas graves de hipersensibilidad a medicamentos en un hospital pediátrico

Antecedentes

Una reacción adversa a un medicamento (RAM) es una respuesta nociva e involuntaria a los medicamentos administrados en dosis terapéuticas. Dentro de ellas, las reacciones adversas medicamentosas cutáneas (RAMC) son una de las formas clínicas más frecuentes que en ocasiones pueden ser graves (RAMCG).

Objetivos

Describir la epidemiología de las RAMCG atendidas en un hospital pediátrico.

Métodos

Estudio observacional retrospectivo de pacientes menores de 18 años que presentaron una RAMCG entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2022. Criterios exclusión: inmunosupresión, reacciones alérgicas IgE mediadas, datos incompletos y no precisar ingreso.

Resultados

De los 2433 pacientes atendidos por una RAM, 34 (1,4%) presentaron una RAMCG. Los principales fármacos implicados fueron los antibióticos, seguidos por los AINE y los fármacos anticrisis. En el 97,1% de los casos (33 pacientes) el motivo de prescripción de los fármacos fue una patología aguda. El diagnóstico final fue el siguiente: exantema maculopapular grave (EMPG) en 21 pacientes, síndrome DRESS en 6, pustulosis exantemática generalizada en 3, eritema multiforme en 2, síndrome de Stevens-Johnson en 1 y necrolisis epidérmica tóxica en 1. Tuvieron mala evolución 2 (5,9%) pacientes. No hubo fallecimientos por RAMCG en esta serie.

Conclusión

Las RAMCG son muy poco frecuentes en pediatría con predominio del EMPG. La evolución clínica generalmente es favorable y aproximadamente el 5% pueden presentar complicaciones agudas, o secuelas, algunas de ellas graves. Por lo tanto, ante la sospecha inicial de cualquiera de estas RAMCG, deben suspenderse inmediatamente los fármacos potencialmente causales.

Palabras clave: Reacción alérgica medicamentosa cutánea; reacciones de hipersensibilidad;
antibióticos; fármacos anticrisis; pediatría.

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65

Severe cutaneous manifestations of hypersensitivity to drugs in a pediatric hospital

Background

An adverse drug reaction (ADR) is a harmful and unintended response to drugs administered in therapeutic doses. Among these, cutaneous adverse reactions (CARs) are one of the most frequent clinical forms, which may occasionally be severe (SCARs).

Objectives

To describe the epidemiology of SCARs managed in a pediatric hospital.

Methods

A retrospective observational study of patients under 18 years of age who presented with a SCARs between January 1, 2011, and December 31, 2022. Exclusion criteria: immunosuppression, IgE-mediated allergic reactions, incomplete data, and no need for hospitalization.

Results

Of the 2433 patients diagnosed with a CAR, 34 (1.4%) presented with a SCAR. The main drugs involved were antibiotics, followed by NSAIDs and anticonvulsants. In 97.1% of cases (33 patients), the reason for prescribing the medications was an acute pathology. The final diagnoses were as follows: severe maculopapular rash in 21 patients, DRESS syndrome in 6, generalized exanthematous pustulosis in 3, erythema multiforme in 2, Stevens-Johnson syndrome in 1 and toxic epidermal necrolysis in 1. Two patients (5.9%) had a poor outcome. No deaths were reported in this series.

Conclusion

SCARs are very rare in pediatrics with a predominance of severe maculopapular rash. Clinical outcomes are generally favorable, although approximately 5% may present acute complications or sequelae, some of which may be severe. Therefore, upon initial suspicion of any of these SCARs, the potentially causal drugs should be immediately discontinued.

Keywords: Cutaneous adverse reactions; hypersensitivity reaction; antibiotics; anticonvulsants, pediatrics.

Introducción

Una reacción adversa a un medicamento (RAM), según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), es una respuesta nociva e involuntaria a los medicamentos en dosis terapéuticas¹. La incidencia de las RAM en niños es difícil de establecer porque los ensayos clínicos previos a la comercialización incluyen un número limitado de pacientes, lo que impide una estimación clara de la incidencia real; además, estos ensayos no se suelen realizar en la población pediátrica².

Entre los factores de riesgo para desarrollar una RAM se incluyen el sexo femenino, la inmunosupresión y ciertos haplotipos genéticos. Los niños cuyos padres tienen una alergia farmacológica verdadera tienen un riesgo relativo 15 veces mayor de sufrir reacciones alérgicas a los mismos fármacos³.

Las reacciones adversas medicamentosas cutáneas (RAMC), también conocidas como toxicodermias, son una de las formas clínicas más frecuentes. Representan aproximadamente el 35% de todas las RAM en niños, sólo superadas por las RAM gastrointestinales (39%)⁴. Se estima que el 2,5% de los niños tratados con un fármaco y hasta el 12% de los niños tratados con un antimicrobiano experimentarán una RAMC⁵. *Damien S et al* publicaron en 2016 un registro, realizado durante 10 años, de RAM en niños; el 21,1% de todas las RAM eran RAMC y de éstas, el 38,7% estaban producidas por antimicrobianos².

En los niños, las RAMC representan un reto diagnóstico, ya que pueden simular otras enfermedades cutáneas mucho más frecuentes, especialmente infecciones víricas, enfermedad de Kawasaki o enfermedades reumatológicas^{3,4}. Algunas RAMC pueden ser graves (RAMCG), ya que requieren el ingreso hospitalario del paciente y producen complicaciones y/o secuelas⁶. Clásicamente se han considerado RAMCG: el síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos/reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS), el eritema multiforme (EM), el espectro del síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) y la pustulosis exantemática generalizada (PEGA)³. Sin embargo, en los últimos años están surgiendo cambios en la

terminología, así *Ramien et al*⁷ han propuesto el término necrólisis epidérmica inducida por fármacos [del inglés drug-induced epidermal necrolysis (DEN)] para referirse al espectro del SSJ/NET de causa farmacológica. La importancia de conocer estas entidades radica en que asocian una gran morbilidad e importantes tasas de mortalidad: 10% para el síndrome DRESS, 1-5% para el SSJ, 25-30% para la NET y menos del 5% para la PEGA; además, tienen una alta tasa de complicaciones graves o secuelas significativas⁸.

El objetivo de este trabajo es describir la epidemiología de las RAMCG atendidas en un hospital español pediátrico.

Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo que incluye pacientes que incluye a los pacientes menores de 18 años que presentaron una RAMCG en un hospital español de tercer nivel entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2022.

Se consideraron RAMCG los pacientes hospitalizados con diagnóstico de síndrome DRESS, EM, PEGA, NET y SSJ durante los años del estudio. Se excluyeron los pacientes con inmunosupresión, reacciones alérgicas mediadas por IgE y datos incompletos.

Se recogieron variables clínicas y sociodemográficas: edad, género, antecedentes personales (alergias previas, antecedente de dermatitis atópica y/o enfermedades previas), antecedentes familiares de alergias previas, fármaco relacionado o posiblemente relacionado con la RAMCG, motivo de prescripción del mismo, fechas de inicio y suspensión, fecha de inicio de los síntomas, triángulo de evaluación pediátrica (TEP), fiebre, otros hallazgos en el examen físico (dificultad respiratoria, síntomas digestivos, afectación articular, visceromegalias y descripción de la extensión y tipo de lesiones cutáneas), pruebas de laboratorio e imagen, realización de biopsia cutánea y/o pruebas de alergia, diagnóstico final, tratamiento recibido, características del ingreso y criterios de mala evolución.

En la **tabla 1** se muestran las definiciones de los desenlaces de interés y otras definiciones.

Para el análisis estadístico se ha utilizado el programa STATA v.17 (StataCorp). Los datos cualitativos se presentan como valores absolutos y frecuencias relativas; los cuantitativos como media, mediana y rangos. El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del hospital, número: R-0023/22.

Las variables clínicas de resultados fueron las frecuencias de cada entidad diagnóstica incluida: DRESS, SSJ, NET, PEG y EMPG.

Resultados

Durante el tiempo analizado en este estudio, de 2433 pacientes atendidos en el servicio de urgencias por una RAMC, hubo 34 (1,4%) con una RAMCG. De ellos, 17 (50,0%) eran varones y la mediana de edad fue de 8,6 años (rango intercuartílico [RIQ] 5,3 – 11,3 años). Los fármacos implicados según el tipo de RAMCG, los antecedentes personales y las características epidemiológicas se recogen en las **Tabla 2 y 3**; y su relación con el diagnóstico final en la **Figura 1**.

La mediana de tiempo entre el inicio de la medicación y la aparición de los síntomas fue de 1 día (rango 0-28 días) y la mediana de tiempo entre la aparición de los síntomas y la retirada del fármaco fue 3 días (rango 0-27 días).

En el 97,1% (33/34) el motivo de prescripción de los fármacos implicados en la RAMCG fue una patología aguda, generalmente infecciosa, por orden de frecuencia infecciones ORL (6 casos, 17,6%) y neumonías (3 casos 8,8%), o la introducción reciente de nuevos fármacos para el tratamiento de una patología crónica – cambio de fármaco anticonvulsivantes (FAC) por mal control de la epilepsia –.

Las características clínicas generales, el tipo de afectación cutánea se muestran en la **Tabla 4**.

En 29 pacientes (85,3%) se retiró el fármaco causante. Los resultados de las pruebas complementarias realizadas se recogen en la **Tabla 5**.

El diagnóstico final fue EMPG en 21 pacientes (61,8%), síndrome DRESS en 6 (17,6%) (Figura 2), PEGA en 3 (8,8%) (Figura 3), EM en 2 (5,9%), SSJ en 1 (2,9%) y NET en 1 (2,9%) (Figura 4).

Todos los pacientes incluidos estaban hospitalizados o ingresaron como consecuencia de la RAMCG en el hospital; las características del ingreso hospitalario, el tratamiento recibido y los desenlaces se describen en la **Tabla 6**. Recibieron tratamiento 15 pacientes (44,1%). En 9 casos (26,5%) (5 EMPG, 3 PEGA y 1 síndrome DRESS) fue tratamiento sintomático (antihistamínico y/o corticoide) y 6 niños (17,6%) requirieron tratamiento de soporte por mala evolución (3 reacciones alérgicas, 1 SSJ, 1 EM y 1 NET). De estos últimos, 4 (66,7%) requirieron expansión con SSF por inestabilidad hemodinámica—(3 reacciones alérgicas/hipersensibilidad por rituximab, inmunoglobulinas y cotrimoxazol, respectivamente; y el caso de SSJ por ibuprofeno). Dos pacientes (33,3%) precisaron ingreso en UCIP por complicaciones agudas. Un caso de EM y otro de NET, ambos por ibuprofeno). Los dos casos presentaron un síndrome de distrés respiratorio (uno de ellos necesitó ventilación mecánica) e infección de las heridas cutáneas que requirieron desbridamiento y tratamiento antibiótico intravenoso. Ambos desarrollaron secuelas: el primero presentó limitación funcional del miembro inferior derecho por cicatrices extensas que condicionaron su actividad diaria y el segundo la enucleación del ojo izquierdo por múltiples sobreinfecciones bacterianas y fúngicas en UCIP. No hubo muertes por RAMCG en esta serie.

Discusión

Las RAMCG son poco frecuentes en los pacientes pediátricos, aunque deben ser tenidas en cuenta en el diagnóstico diferencial de un paciente con manifestaciones cutáneas que está recibiendo tratamiento farmacológico. Se pueden presentar tanto en pacientes previamente sanos como en aquellos con alguna enfermedad crónica, siendo los antibióticos – mayoritariamente betalactámicos – , los fármacos involucrados en los primeros y los FAC en los segundos.

Según lo descrito en la literatura, generalmente son lactantes y prescolares menores de 6 años¹⁴.

Sin embargo, en la muestra, la edad media de los pacientes fue superior. Esto quizás sea debido a que se atienden pacientes hasta los 18 años mientras que en la mayoría de los hospitales pediátricos el límite está entre los 14 y 16 años.

En consonancia con estudios ya publicados en población pediátrica^{15,16} los principales fármacos implicados en las RAMCG fueron los antibióticos, especialmente betalactámicos que en su mayoría (~30%) desencadenaron reacciones alérgicas de hipersensibilidad. Quizás esto fuera debido a que son los antibióticos más utilizados en la infancia¹⁷. Los AINE fueron el segundo grupo de fármacos, tras los antibióticos, relacionados con RAMCG. Existen pocos estudios sobre ellos, en el trabajo de *Gomes E et al.*¹⁸, los AINE fueron los principales medicamentos implicados en las reacciones cutáneas medicamentosas; describieron erupciones medicamentosas fijas, fotosensibilidad y RAMCG. En el trabajo, de hecho, los AINE se encontraron entre los fármacos más frecuentemente asociados con el SSJ en niños. Y, por último, el tercer grupo de fármacos implicados fueron los FAC, en concreto los de tipo aromático como la carbamazepina, oxcarbazepina, lamotrigina y fenitoína¹⁹, que son utilizados como primera elección en el control de la epilepsia infanto-juvenil.

En este trabajo, la mayoría de los pacientes presentaron una reacción cutánea compatible con una respuesta de hipersensibilidad tipo IV. Como describe *Wilkinson et al.*²⁰ son las que suelen cursar con afectación cutánea, ya que la piel constituye un depósito importante de linfocitos T. En cuanto al resto de pacientes, excepto los diagnosticados de PEGA, podrían haberse incluido dentro del nuevo espectro definido por *Ramien et al.*²¹ de RAMCG pediátricas denominado DEN.

*Dibek Misirlioglu E et al.*²², en una de las series más largas con 58 pacientes pediátricos incluidos, describieron un periodo de latencia de 7-21 días entre la exposición al fármaco y la aparición de las primeras manifestaciones clínicas. Esto se cumplió en nuestra serie²³.

Con respecto a las características clínicas, un 50% de los pacientes con reacciones incluidas dentro del espectro DEN²¹ tenían un TEP alterado a su llegada a urgencias. Uno de los criterios de

1 gravedad era la inestabilidad hemodinámica, que destacó como forma constante de presentación en
2 pacientes con SSJ y NET, pero también la cumplieron pacientes con reacciones de hipersensibilidad,
3 DRESS y EM; mientras que los pacientes con diagnóstico de PEGA fueron los que menos
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
sintomatología sistémica presentaron. Las principales manifestaciones cutáneas iniciales fueron los exantemas maculopapulares y los exantemas urticariales con diseminación centrífuga, que pudieron provocar eritemas rápidamente progresivos y desprendimiento epidérmico^{18,21}.

La analítica de sangre fue la principal prueba complementaria. Dicha prueba resultó de utilidad para determinar la posible afectación visceral y con ella la gravedad de la RAMC. El estudio de *Dibek et al*²² mostró las características analíticas de pacientes con SSJ, NET, DRESS y PEGA, observando que el hígado fue, como en el estudio, el órgano afectado con más frecuencia (60-80%).

*Norton A et al.*²⁴ analizaron las reacciones por antibióticos señalando que sólo en menos del 10% se obtuvo confirmación mediante un estudio alergológico. En nuestra muestra se realizaron pruebas de alergia a la mitad de los pacientes, todos con diagnóstico de síndrome DRESS, y solo hubo 3 casos (<10%) con una prueba de transformación linfocitaria positiva, aunque es sabido que tiene una elevada tasa de falsos negativos, con el consecuente riesgo de infradiagnóstico²⁵.

La atención clínica de estos pacientes es controvertida y en las pocas series de publicadas en la literatura se hace hincapié en conocer las características de las RAMCG para su rápido diagnóstico, retirada del fármaco causante y la indicación de los tratamientos adecuados. Aunque no hay consenso entre los estudios, la principal estrategia de tratamiento es la suspensión inmediata del fármaco sospechoso²² como se hizo en el 85% de los pacientes. Los corticoides sistémicos fueron el medicamento más frecuentemente utilizado, fármacos señalados en estudios previos como otro de los pilares del tratamiento junto a la suspensión del fármaco o fármacos sospechosos^{4,22}.

En los niños, la tasa de mortalidad por SSJ y NET es menor (7,5%) que en los adultos (25%); sin embargo, su morbilidad es significativa²⁶. En este estudio no hubo ningún fallecimiento, aunque las complicaciones fueron superiores a las descritas en la literatura (20% vs ≈1,7% de 58 pacientes

pediátricos incluidos)²², lo que puede deberse a que este trabajo se ha llevado a cabo en un hospital terciario donde se derivan desde otros centros de menor nivel pacientes con mayor complejidad.

Conclusiones

Las RAMCG son muy poco frecuentes en pediatría con un predominio del EMPG. Pueden presentarse en niños no alérgicos sanos, principalmente por la administración de antibióticos o AINE, o con una enfermedad neurológica que precise el empleo de FAC. La evolución clínica generalmente es favorable, aunque el 20% pueden presentar complicaciones agudas, que requieran incluso ingreso en UCIP, o secuelas que en ocasiones pueden ser graves; por tanto, ante la sospecha inicial de cualquiera de estas RAMCG deben suspenderse inmediatamente los fármacos potencialmente causales.

Bibliografía

1. World Health Organization. International drug monitoring: the role of national centres. Report of a WHO meeting [celebrado en Ginebra del 20 al 25 de septiembre de 1971] [Internet]. Ginebra: WHO; 1972 [citado 23 de junio de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40968>
2. Damien S, Patural H, Trombert-Paviot B, Beyens MN. Effets indésirables médicamenteux chez l'enfant: 10 ans de pharmacovigilance. Arch Pediatr. 2016 mayo;23(5):468–476.
3. Nguyen ED, Gabel CK, Yu JD. Pediatric drug eruptions. Clin Dermatol. 2020 nov;38(6):629–640.
4. Noguera-Morel L, Hernández-Martín Á, Torrelo A. Cutaneous Drug Reactions in the Pediatric Population. Pediatr Clin North Am. 2014;61:403–26.
5. Kudagi B, Pathapati RM, Divyalasya STV, Krishnaiah V, Yashoda HT, PH P, et al. Adverse drug reactions in paediatric patients in a tertiary care hospital in India: a prospective observational single centre study. Int J Basic Clin Pharmacol [Internet]. 2016 [citado 23 de

junio de 2023];5(6):2130. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.18203/2319-2003.ijbcp20163249>

6. Guvenir H, Arikoglu T, Vezir E, Misirlioglu ED. Clinical Phenotypes of Severe Cutaneous Drug Hypersensitivity Reactions. *Curr Pharm Des*. 2019 nov 7;25(36):3840–3854.
7. Ramien ML, Mansour D, Shear NH. Management of Drug-Induced Epidermal Necrolysis (DEN) in Pediatric Patients. *Paediatr Drugs* [Internet]. 2022 jul 1 [citado 12 de enero de 2024];24(4):307–319. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35676614/>
8. Belver MT, Michavila A, Bobolea I, Feito M, Bellón T, Quirce S. Reacciones cutáneas graves retardadas relacionadas con medicamentos en la edad pediátrica. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016 ene;44(1):83–95.
9. De A, Rajagopalan M, Sarda A, Das S, Biswas P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: An Update. *Indian J Dermatol* [Internet]. 2018 ene 1 [citado 24 de julio de 2023];63(1):30. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5838752/>
10. Martínez-Pérez J, Caldevilla-Bernardo D, Perales-Pardo R, Pérez-Gómez F. Síndrome de Stevens-Johnson: a propósito de un caso. *SEMERGEN Med Fam*. 2012 mayo;38(4):245–247.
11. Roujeau JC. Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica son variantes de gravedad de la misma enfermedad. *J Dermatol* [Internet]. 1997 [citado 24 de julio de 2023];24(11):726–729. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9433029/>
12. Dieckmann RA, Brownstein D, Gausche-Hill M. Triángulo de evaluación pediátrica: una herramienta para evaluación rápida. *Pediatr Emerg Care* [Internet]. 2010 abr [citado 24 de julio de 2023];26(4):312–315. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20386420/>
13. Ignacio Sánchez Díaz J, Carlos de Carlos Vicente J, Gil Antón J. Protocolo de diagnóstico y tratamiento del shock séptico y de la sepsis asociada a disfunción orgánica. Grupo de Trabajo Infecciosas SECIP; 2020 mar.

14. Tripathy R, Das S, Das P, Mohakud NK, Das M. Reacciones adversas a medicamentos en pediatría: hallazgos de un centro en Odisha. *Cureus*. 2021 nov 10.
15. Blumenthal KG, Peter JG, Trubiano JA, Phillips EJ. Alergia a antibióticos. *Lancet* [Internet]. 2019 [citado 4 de agosto de 2023];393:183. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/>
16. Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Chosidow O. Reacciones cutáneas adversas graves a medicamentos. *Lancet*. 2017;390:1996–2011.
17. Prosty C, Copaescu AM, Gabrielli S, Mule P, Ben-Shoshan M. Alergia a medicamentos en pediatría [Internet]. [citado 9 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.iac.2022.01.001>
18. Gomes ER, Brockow K, Kuyucu S, Saretta F, Mori F, Blanca-Lopez N, et al. Hipersensibilidad a fármacos en niños: informe del grupo pediátrico de EAACI. *Allergy*. 2016;71:149–61.
19. Mullan KA, Anderson A, Illing PT, Kwan P, Purcell AW, Mifsud NA. Reacciones cutáneas adversas inducidas por antiepilépticos y asociadas a HLA. *HLA*. 2019;93:417–35.
20. Wilkerson RG. Reacciones de hipersensibilidad a medicamentos [Internet]. [citado 4 de agosto de 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.emc.2021.09.001>
21. Ramien ML, Bahubeshi A, Lara-Corrales I, Pope E, Levy ML, Nopper AJ, et al. Reacciones cutáneas ampollosas graves en niños: propuesta de criterios clínicos pediátricos. *Br J Dermatol* [Internet]. 2021 ago 1 [citado 22 de noviembre de 2023];185(2):447–9. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1111/bjd.20063>
22. Dibek Misirlioglu E, Guvenir H, Bahceci S, Haktanir Abul M, Can D, Usta Guc BE, et al. Reacciones cutáneas graves a medicamentos en pacientes pediátricos: estudio multicéntrico [Internet]. [citado 9 de agosto de 2023]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaip.2017.02.013>
23. Segal AR, Doherty KM, Leggott J, Zlotoff B. Reacciones cutáneas a medicamentos en niños. *Pediatrics*.. 2007 Oct;120(4):1082-1096.

24. Norton AE, Konvinse K, Phillips EJ, Broyles AD. Alergia a antibióticos en pediatría. *Pediatrics* [Internet]. 2018 mayo 1 [citado 9 de agosto de 2023];141(5). Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2017-2497>
25. Cabañas R, Calderón O, Ramírez E, Fiandor A, Caballero T, Heredia R, et al. Sensibilidad y especificidad de la prueba de transformación linfocitaria en DRESS. *Clin Exp Allergy* [Internet]. 2018 mar 1 [citado 24 de noviembre de 2023];48(3):325–333. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29265576/>
26. Levi N, Bastuji-Garin S, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Flahault A, Kelly JP, et al. Medicamentos como factores de riesgo del síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica en niños: análisis combinado. *Pediatrics* [Internet]. 2009 feb 1 [citado 9 de agosto de 2023];123(2):e297–304. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2008-1952>

Tabla 6. Características del ingreso hospitalario, tratamiento recibido y desenlace de las reacciones alérgicas medicamentosas cutáneas graves.

	EMPG N=21	DRESS N=6	PEGA N=3	EM N=2	SSJ N=1	NET N=1
Duración ingreso (días), M (RIQ)	6 (0-91)	10,5 (4-61)	0	19 (11-27)	15	65
Ingreso en UCIP , N (%)	0	0	0	1 (50)	0	1 (100)
Tratamiento recibido ¹ , N (%)	8 (23,5)	1 (2,9)	3 (8,8)	1 (2,9)	1 (2,9)	1 (2,9)
Tratamiento sintomático						
Antihistamínicos	5 (62,5)	1 (100)	0	0	0	0
Corticoides	3 (37,5)	1 (100)	3 (100)	0	0	1 (100)
Tratamiento de soporte						
Expansión con SSF	3 (37,5)	0	0	0	1 (100)	1 (100)
Drogas vasoactivas	0	0	0	0	0	1 (100)
Intubación	0	0	0	0	0	1 (100)
Complicaciones , N (%)	0	0	0	1 (50)	0	1 (100)
Secuelas , N (%)	0	0	0	1 (50)	0	1 (100)
Muerte , N (%)	0	0	0	0	0	0 (0)

M, mediana; RIQ, rango intercuartílico; EMPG, exantema maculopapular grave; DRESS, síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos/reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos; PEGA, pustulosis exantemática generalizada; EM, eritema multiforme; SSJ, síndrome de Stevens-Johnson; NET, necrólisis epidérmica tóxica;

¹Tratamiento recibido sobre el total de pacientes.

Tabla 1. Definiciones de los desenlaces de interés y otras definiciones.

Nombre	Significado
Desenlaces de interés	
Reacción adversa medicamentosa cutánea grave (RAMCG)	Dermatosis que afecta a la piel, mucosas y anejos por efecto nocivo de medicamentos, independiente de la vía de administración ⁹ , que puede provocar discapacidad significativa ¹⁰ o poner en peligro la vida del paciente y que ha motivado el ingreso del paciente.
Síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos/reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome DRESS)	Reacción inducida por medicamentos de larga latencia entre la exposición y la aparición de la enfermedad (criterios diagnósticos según J-SCAR [Japanese Research Committee on Severe Cutaneous Adverse Reaction] y RegiSCAR [European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions] se muestran en el material suplementario). ^{10,11}
Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) (desprendimiento < 10% de la superficie corporal) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) (desprendimiento > 30% de la superficie corporal)	Reacciones cutáneas graves desencadenadas generalmente por medicamentos y caracterizadas por extensa necrosis y desprendimiento de la epidermis con afectación mucosa en el 90% de los casos. ¹¹
Pustulosis exantemática generalizada (PEGA)	Reacción cutánea adversa grave considerada de hipersensibilidad tipo IV, relacionada con infecciones virales y bacterianas y con menor frecuencia con fármacos (sobre todo antibióticos). ⁸
Exantema maculo-papular grave (EMPG)	Erupciones máculo-papulares eritematosas que se extienden cefalo-caudalmente entre 4 días y 3 semanas desde el inicio del tratamiento con el medicamento, pueden ir acompañadas de prurito, fiebre de bajo grado y, en raras ocasiones, compromiso no ulceroso de las mucosas. ³
Otras definiciones	
Triángulo de evaluación pediátrica (TEP)	Herramienta utilizada para evaluar la impresión inicial general de un niño. ¹²
Inestabilidad hemodinámica	Taquicardia con frecuencia cardíaca (FC) > 2DE para la edad y/o hipotensión definida con tensión arterial sistólica < 2DE para la edad. ¹³
Tratamiento de soporte hemodinámico	≥ 1 expansión de suero salino fisiológico 10 ml/kg o inicio de perfusión de inotrópicos.
Criterios de mala evolución:	Complicaciones agudas, secuelas y/o fallecimiento.

Tabla 2. Características epidemiológicas, antecedentes personales y fármacos implicados.

	RAMCG N=34
Sexo varón, N (%)	17 (50)
Edad (años), mediana (RIC)	8,6 (5,3 – 11,3)
Antecedentes de alergia, N (%)	7 (20,6)
Sensibilización a aeroalérgenos	3 (8,8)
APLV	3 (8,8)
Medicamentos ¹	1 (2,9)
Antecedente de dermatitis atópica, N (%)	3 (8,8)
Enfermedades previas, N (%)	15 (44,1)
Asma	3 (8,8)
Epilepsia	3 (8,8)
Trastorno conducta alimentaria ²	2 (5,9)
Enfermedades hematológicas ³	2 (5,9)
Síndromes congénitos ⁴	2 (5,9)
Colitis ulcerosa	1 (2,9)
Hipoacusia neurosensorial	1 (2,9)
Quiste cerebeloso ⁵	1 (2,9)
Antecedentes familiares de RAMC⁶	2 (5,9)
Fármacos implicados en la RAMC	
Antibióticos, N (%)	19 (55,9)
Betalactámicos	15 (44,1)
Cefalosporinas	8 (23,5)
Cefotaxima	7 (20,6)
Ceftriaxona	1 (2,9)
Penicilinas	6 (17,6)
Amoxicilina	5 (14,7)
Cloxacilina	1 (2,9)
Carbapenémicos	1 (2,9)
No betalactámicos	5 (14,7)
Glicopéptidos (Vancomicina) ⁷	2 (5,9)
Quinolonas	1 (2,9)
Sulfonamidas	1 (2,9)
Nitroimidazoles	1 (2,9)
AINE, N (%)	6 (17,6)
Ibuprofeno	4 (11,7)
Metamizol	2 (5,9)
FAC, N (%)	4 (11,8)
Lamotrigina	2 (5,9)
Fenitoína	1 (2,9)
Oxcarbazepina	1 (2,9)
Otros, N (%)	5 (14,7)
Sulfato de magnesio	1 (2,9)
Gabapentina	1 (2,9)
Rituximab	1 (2,9)
Inmunoglobulinas	1 (2,9)
Plasmaféresis	1 (2,9)

APLV, alergia a las proteínas de la leche de vaca; RAMC, reacción adversa medicamentosa cutánea. AINE: antiinflamatorios no esteroideos; FAC: fármacos anticrisis.

¹Alergia a aminopenicilinas (fármaco implicado en la RAMCG: Vancomicina); ²En un caso el motivo de prescripción fue su patología de base y en el otro un proceso intercurrente (infección urinaria); ³Púrpura trombopénica idiopática y anemia hemolítica autoinmune; ⁴Heteroplasia osificante congénita y síndrome de Haddad; ⁵Profilaxis postquirúrgica; ⁶Fármacos implicados: amoxicilina y ceftriaxona. Ambos eran familiares de primer grado, en el primer caso alérgico a aminopenicilinas y en el segundo a betalactámicos. ⁷En uno de los casos la vancomicina estaba asociada a levofloxacino.

Tabla 3. Antecedentes personales y características epidemiológicas según el tipo de reacción adversa medicamentosa cutánea grave.

	EMPG N=21	DRESS N=6	PEGA N=3	EM N=2	SSJ N=1	NET N=1
Sexo varón, N (%)	13 (62)	3 (50)	1 (33,3)	1 (50)	1 (100)	0
Edad(años), M (RIQ)	9,3 (1-16,4)	7,6 (5,7-8,6)	8,7 (3-12,8)	9,8 (8,8-10,8)	12	5
Enfermedades previas – N (%)	11 (52,4)	4 (66,7)	0	0	0	0
Antecedentes de alergia, N (%)	6 (28,6)	1 (16,7)	0	0	0	0
Tiempo de aparición de los síntomas desde la introducción del fármaco – días, M (rango)	0 (0-13)	19,5 (9-28)	5 (0-8)	3,5 (0-7)	4	1
Suspensión del fármaco, N (%)	16 (76,2)	6 (100)	3 (100)	2 (100)	1 (100)	1 (100)
Tiempo hasta la suspensión del fármaco (días), M (rango)	0,5 (0-21)	0,5 (0-5)	5 (2-7)	6,5 (3-10)	0	1

M, mediana; RIQ, rango intercuartílico; EPMG, exantema maculopapular grave, DRESS, síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos/reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos; PEGA, pustulosis exantemática generalizada; EM, eritema multiforme; NET, necrólisis epidérmica tóxica; SSJ, síndrome de Stevens-Johnson

Tabla 4. Características clínicas generales y de la afectación cutánea según el tipo de reacción adversa medicamentosa cutánea grave.

	EMCG N=21	DRESS N=6	PEGA N=3	EM N=2	SSJ N=1	NET N=1
Características clínicas						
TEP alterado, N (%)	4 (19)	4 (66,7)	0	1 (50)	0	0
Fiebre, N (%)	3 (14,3)	5 (83,3)	0	2 (100)	1 (100)	1 (100)
Inestabilidad hemodinámica, N (%)	4 (19)	2 (33,3)	0	1 (50)	1 (100)	1 (100)
Dificultad respiratoria, N (%)	3 (14,3)	0	0	0	1 (100)	1 (100)
Síntomas digestivos, N (%)	1 (4,8)	1 (16,7)	0	0	0	0
Artralgias/ artritis, N (%)	1 (4,8)	2 (33,3)	0	0	0	0
Visceromegalias, N (%)	0	0	0	0	0	0
Afectación cutánea						
Exantema maculo-papular generalizado, N (%)	21 (100)	6 (100)	0	2 (100)	1 (100)	1 (100)
Vesículas /ampollas, N (%)	0	0	3 (100)	1 (50)	1 (100)	1 (100)
Petequias, N (%)	1 (4,8)	0	0	0	0	1 (100)
Afectación mucosas y conjuntivas, N (%)	5 (23,8)	0	0	0	1 (100)	1 (100)
Edema, N (%)	3 (14,3)	1 (16,7)	0	1 (50)	1 (100)	1 (100)

TEP, Triángulo de evaluación pediátrica; EPMG, exantema maculopapular grave; DRESS, síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos/reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos; PEGA, pustulosis exantemática generalizada; EM, eritema multiforme; NET, necrólisis epidérmica tóxica; SSJ, síndrome de Stevens-Johnson.

Tabla 5. Pruebas complementarias realizadas y valores analíticos alterados según el diagnóstico final.

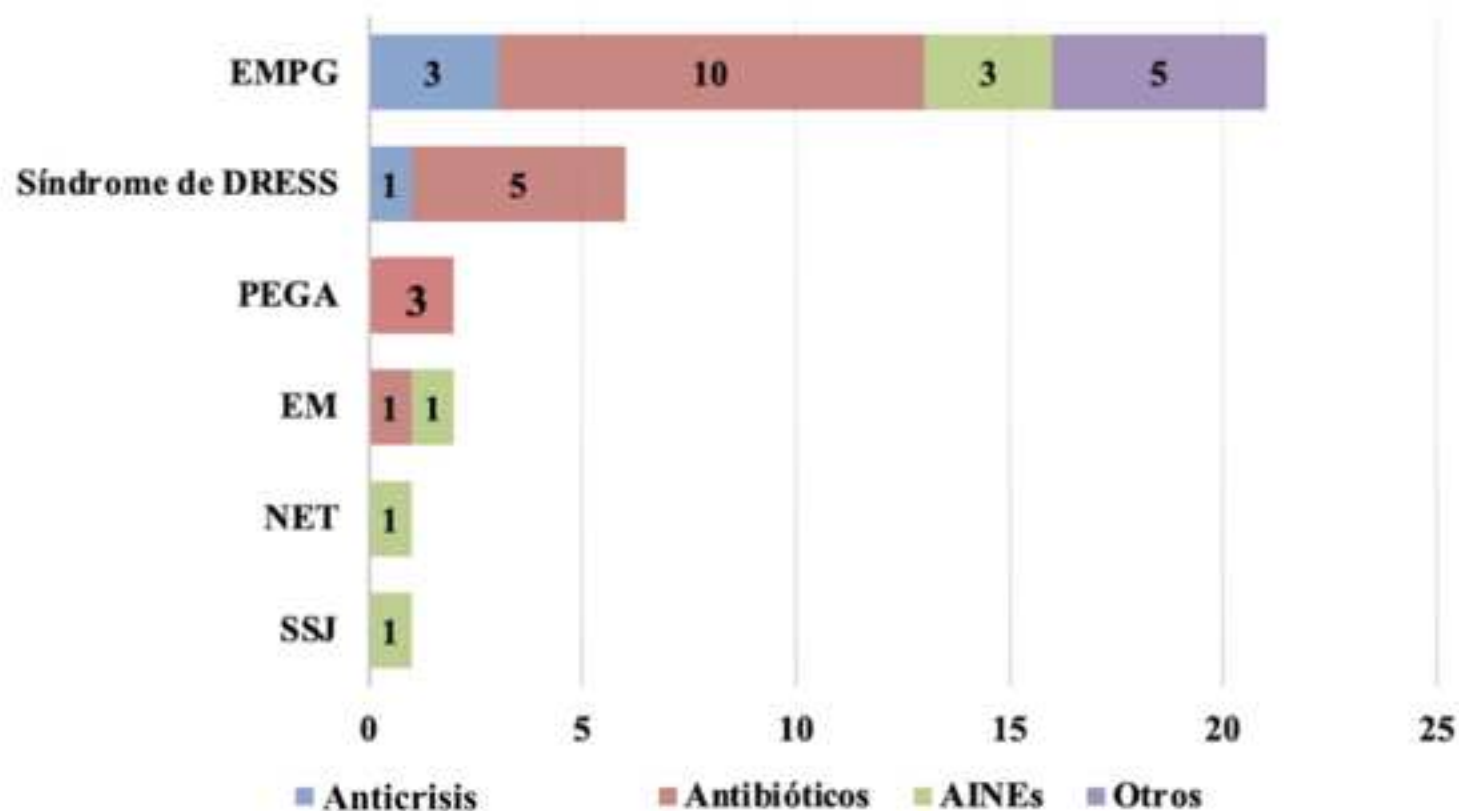
	EMPG N=21	DRESS N=6	PEGA N=3	EM N=2	SSJ N=1	NET N=1
Analítica de sangre, N (%)	9 (42,9)	6 (100)	ND	2 (100)	1 (100)	1 (100)
Anemia (<11 g/dl)	2 (9,5)	ND		ND	ND	ND
Trombocitopenia (<150000/mm ³)	2 (9,5)	2 (33,3)		1 (50,0)	ND	1 (100)
Leucopenia/Leucocitosis (4500-10000/mm ³)	3 (14,3)	2 (33,3)		1 (50,0)	ND	ND
Eosinofilia (> 500/mm ³)	ND	3 (50)		ND		
Hiponatremia (<135 mEq/L)		ND				
GOT elevada (>50 U/L)	ND	4 (66,7)		1 (50,0)		
GPT elevada (> 45 U/L)	ND	4 (66,7)		1 (50,0)		
GammaGT elevada (>50 U/L)	ND	2 (33,3)		1 (50,0)		
LDH elevada (>200)	ND	4 (66,7)		ND		
Analítica de orina, N (%)	2 (9,5)	1 (16,7)	0	1 (50,0)	0	1 (100)
Biopsia cutánea, N (%)	0	0	3 (100)	1 (50,0)	0	1 (100)
Ecografía abdominal, N (%)	2 (9,5)	4 (66,7)	0	0	0	0
Pruebas alergia, N (%)	14 (66,7)	3 (50,0)	-	-	-	-
Prueba alergia positiva	9 ¹ (64,3)	3 ² (100)	-	-	-	-

ND, no disponible; EPMG, exantema maculopapular grave; DRESS, síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos/reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos; PEGA, pustulosis exantemática generalizada; EM, eritema multiforme; SSJ, síndrome de Stevens-Johnson; NET, necrólisis epidérmica tóxica.

¹ Todas ellas fueran de pruebas postexposición.

² Todas ellas fueron test de transformación linfocitaria.

Figura 1. Fármacos implicados en las reacciones adversas medicamentosas cutáneas grave según el diagnóstico final.



EMPG, exantema maculopapular grave, DRESS, síndrome de hipersensibilidad inducida por fármacos/reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos; PEGA, pustulosis exantemática generalizada; EM, eritema multiforme; NET, necrólisis epidérmica tóxica; SSJ, síndrome de Stevens-Johnson; Otros, sulfato de magnesio, gabapentina, rituximab, inmunoglobulinas, plasma.



Figura 2. Paciente con diagnóstico de síndrome de DRESS secundario al tratamiento con fármacos anticrisis.



Figura 3. Exantema con pústulas milimétrica en sábana sobre fondo eritematoso de predominio en tronco, cuello y pliegue axilares compatible con pustulosis exantemática generalizada por amoxicilina.



Figura 4. Paciente con diagnóstico de necrolisis epidérmica tóxica con afectación extensa.