

# Toxicodermias

V. García-Patos Briones,  
D. García Fernández

Las toxicodermias son una complicación frecuente e importante en la práctica médica. El papel protagonista en su diagnóstico, tratamiento y prevención corresponde al médico responsable del paciente que las presenta. El dermatólogo es quien mejor puede definir el patrón clínico en muchos casos y colaborar en la identificación del agente causal.

## Concepto

Las toxicodermias son dermatosis que pueden afectar la piel, las mucosas y/o los anejos. Están causadas por el efecto nocivo de diversas sustancias, generalmente medicamentos, que penetran en el organismo por diferentes vías (oral, inhalatoria, parenteral, tópica...).

## Epidemiología

Los trastornos mucocutáneos son el efecto adverso farmacológico más frecuente (25-30% del total). No existen datos epidemiológicos de su prevalencia en la infancia, si bien la administración cada vez más frecuente de medicamentos en este grupo de pacientes, sobretudo hospitalizados, hace que cada día sean más comunes.

## Etiología

Aunque cualquier medicamento puede causar una toxicodermia, la mayoría de episodios son producidos por unos pocos grupos farmacológicos. En pediatría, los más frecuentemente

implicados son los antibióticos (betalactámicos y sulfamidas), los anticomiciales (fenitoína y carbamacepina) y los analgésicos/antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), tales como la fenilbutazona, la aspirina y las pirazonas.

## Factores predisponentes

Entre estos factores destacan el sexo femenino, la polimedicación, las enfermedades subyacentes (alteraciones inmunológicas, neoplasias...), las infecciones virales (sobretudo por virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)), la exposición solar y las propiedades farmacológicas y vía de administración del medicamento (en especial la vía oral).

## Patogenia

Aunque es poco conocida posee tres grandes ejes: predisposición genética, alteraciones del metabolismo detoxificador farmacológico y alteraciones del sistema inmune. Desde el punto de vista patogénico las toxicodermias pueden subdividirse en: reacciones inmunológicas (mediadas por mecanismos de hipersensibilidad tipo I y IV) y no inmunológicas (sobre-dosificación, teratogenicidad, interacciones o acumulación).

## Manifestaciones clínicas

Las toxicodermias pueden imitar cualquier dermatosis. El reconocimiento de sus principales patrones clínicos es necesario para diag-

nosticarlas, aunque no identifican al fármaco responsable. Un mismo medicamento puede producir diferentes patrones y un mismo patrón puede estar causado por diferentes compuestos. Los patrones por orden de frecuencia decreciente en la infancia son:

### Exantemas

Son el patrón más frecuente (60%) e imitan a los exantemas virales clásicos, por lo que se subdividen en escarlatiniformes (máculas y pápulas pequeñas y confluentes, llegando a formar grandes placas generalizadas), morbiliformes (máculas y pápulas más grandes que aunque tienden a confluir en placas, respetan grandes zonas de la superficie corporal, como en el sarampión (Fig. 1) y roseoliformes (máculas asalmonadas no confluentes que se inician en el tronco y progresan centrífugamente, afectando palmas y plantas). El estado general

es bueno y la remisión es rápida, aunque ocasionalmente pueden evolucionar a formas más graves. En una revisión de unos 6000 niños, un 7,3% de los que recibieron antibióticos orales desarrollaron un exantema. El medicamento implicado con mayor frecuencia fue el cefaclor (4,79%), seguido de las penicilinas (2,72%), de las sulfonamidas (3,46%) y de otras cefalosporinas (1,04%). En función del número de pacientes que recibió cada medicamento, la incidencia de exantema fue del 12,3%, 7,4%, 8,5% y 2,6% en cada uno de los grupos anteriores, respectivamente. El diagnóstico diferencial se plantea con los exantemas virales (a destacar la mononucleosis infecciosa [MNI] y las infecciones por parvovirus), los exantemas relacionados con superantígenos bacterianos, la enfermedad de Kawasaki y las colagenosis. La administración de ampicilina o amoxicilina en pacientes con MNI provoca exantemas en un 60-100% de casos, frente al 4% de reacciones



Fig. 1. Exantema morbiliforme por amoxicilina.



Fig. 2. Eritema fijo pigmentario por sulfamidas.

en la población general. La readministración del medicamento una vez superada la infección viral es bien tolerada.

### Eritema fijo pigmentario

Suele estar relacionado con analgésicos-antiinflamatorios, sulfamidas y antibióticos. A las pocas horas de la exposición aparecen placas violáceas redondeadas, ocasionalmente ampollares, sobretudo en flexuras, zonas de presión y mucosas. Es típico que curen dejando una mácula pizarrosa residual, sobre la que reaparecen las lesiones si se readministra o se aplica tópicamente el medicamento causal (Fig. 2).

### Urticaria y angioedema

Un 15-30% de urticarias son producidas por medicamentos, aunque no se diferencian clínicamente de las formas idiopáticas. Consisten en habones pruriginosos que regresan espontáneamente en 4-6 horas. Indican gravedad la persistencia de los habones individualizados más de 24 horas (sospecha de urticaria-vasculitis), la afectación sistémica (sospecha de anafilaxia o enfermedad del suero) y el edema facial (sospecha de angioedema). Suele estar causada por aspirina o betalactámicos (Fig. 3).

El angioedema es una forma de urticaria en la que se afecta el tejido celular subcutáneo. Cuando compromete la cara es una urgencia vital ya que puede obstruirse la vía aérea. Requiere una terapia agresiva inmediata con adrenalina, corticoides, antihistamínicos e, incluso, traqueotomía. Generalmente es causado por penicilina, anestésicos y contrastes radiológicos.

### Erupciones acneiformes

Se caracterizan por la aparición brusca de pápulas y pústulas monomorfas, sin comedones, en frente, hombros y brazos. Pueden ser desencadenadas por tratamientos hormonales (corticoides, hormonas sexuales y tiroideas), sustancias halogenadas (bromo, yodo), vitaminas, isoniazida y anticonvulsivantes (Fig. 4).



Fig. 3. Urticaria aguda por amoxicilina.



Fig. 4. Acné cortisónico.

### Vasculitis

Sólo el 10% de las vasculitis tienen una etiología medicamentosa, manifestándose como vasculitis leucocitoclásticas con la típica "púrpura palpable", localizada sobretudo en las extremidades inferiores. Ocasionalmente puede afectar a órganos internos (riñón, corazón, hígado...) con peligro para la vida del

paciente. En niños se han asociado con cefaclor, penicilina y sulfamidas.

### Enfermedad del suero

De forma similar a las formas idiopáticas cursa con fiebre, artralgias y una erupción morbiliforme o urticariforme, de inicio acral y posterior generalización. Ocasionalmente hay adenopatías, eosinofilia, glomerulonefritis, serositis o neuritis. Suele ser producida por derivados proteicos como las inmunoglobulinas y antibióticos, especialmente el cefaclor.

### Complejo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) / necrólisis epidérmica tóxica (NET)

Su etiología es fundamentalmente por fármacos, destacando las sulfamidas, los antimicóticos, los AINEs, el alopurinol, los betalactámicos y la nevirapina (un antirretroviral). Aunque tiene similitudes con el eritema multiforme (EM), relacionado fundamentalmente con las infecciones herpéticas y por *Mycoplasma pneumoniae*, es una entidad independiente. Aparece entre 1 y 3 semanas desde el inicio de la medicación responsable, generalmente precedido por un cuadro pseudogripal. Se caracteriza por la aparición rápida (en 1-3 días), generalizada y preferentemente troncal, de máculas eritematosas, purpúricas o de morfología similar a las lesiones en "diana" del EM, aunque de morfología más variable y atípica. La piel se desprende al frotar (signo de Nikolsky) y rápidamente suelen aparecer vesículas y ampollas que dan lugar a un desprendimiento epidérmico, cuya extensión total sirve para subclasificar esta enfermedad (SSJ) cuando el área desepitelizada es inferior al 10% de la superficie corporal total (SCT), NET o síndrome de Lyell cuando es superior al 30% (Fig. 5) y de cuadros de solapamiento cuando se sitúa entre el 10 y el 30% de la SCT). La afectación visceral y mucosa es casi constante. Las ampollas corneales pueden provocar opacidades y ceguera. Su mortalidad es importante y oscila



Fig. 5. Necrólisis epidérmica tóxica por ibuprofeno.

entre cifras inferiores al 5% en el SSJ y el 30% para la NET.

### Síndrome de hipersensibilidad medicamentosa

Aparece progresivamente a las 2-6 semanas del inicio de la medicación, especialmente anticonvulsivantes (hidantoínas, barbitúricos, carbamazepina y lamotrigina) y sulfamidas. Es un cuadro potencialmente letal que se caracteriza por la presencia de edema facial y un exantema que puede evolucionar hacia una eritrodermia exfoliativa con una tonalidad cianótica (Fig. 6), acompañándose de sintomatología sistémica como fiebre, adenopatías, hepatitis, nefritis intersticial, artralgias, carditis, linfocitosis atípica y eosinofilia. Pese a la retirada del fármaco la hepatitis puede persistir durante meses y algunos casos desarrollan linfomas a largo plazo.



Fig. 6. Síndrome de hipersensibilidad por lamotrigina: exantema morbiliforme con tonalidad cianótica, fiebre, adenopatías y hepatitis.

## Reacciones de fotosensibilidad

Son reacciones cutáneas frente a medicamentos orales o tópicos, que aparecen tras una exposición solar normal. El principal responsable en niños es el naproxeno, seguido de las tetraciclinas y sus derivados usados para el tratamiento del acné en adolescentes. Existen dos grandes tipos: fototoxía y fotoalergia. Las fototoxias son más frecuentes, simulan una quemadura solar limitada a áreas fotoexpuestas y aparecen inmediatamente tras la fotoexposición. En cambio, las fotoalergias simulan un eczema de contacto que se extiende más allá de las áreas fotoexpuestas y precisan de una sensibilización previa y de un período de latencia entre la exposición y la clínica.

## Eritrodermia

Hasta el 45% de los casos son farmacológicos, pudiendo aparecer *de novo* o a partir de otros patrones. Cursa con un eritema descamativo generalizado y pruriginoso, a menudo asociado a edema, alopecia y alteraciones ungueales y mucosas. Se relaciona principalmente con la penicilina, las sulfamidas, la nitrofurantoína, las sales de oro y los antipalúdicos.

## Otras manifestaciones clínicas

Otros patrones, tales como las erupciones liquenoides por izonizada, la pustulosis exantemática aguda generalizada por betalactámicos o la hiperpigmentación flagelada por bleomicina son excepcionales en la infancia.

Muchos fármacos pueden producir diversos patrones de alopecia, como los citostáticos, los anticoagulantes, las hormonas tiroideas, los anticonvulsivantes y los hipolipemiantes. La hipertricosis puede ser causada por ciclosporina A (Fig. 7), minoxidil, diazóxido, esteroides, hidantoínas y D-penicilamina.

Entre las alteraciones de las mucosas cabe citar las mucositis por citostáticos y la hiperplasia gingival por hidantoínas o ciclosporina A.

## Diagnóstico

Las toxicodermias se diagnostican fundamentalmente por criterios clínicos. No es tarea fácil,



Fig. 7. Tricomegalia de las pestañas e hipertricosis por ciclosporina A.

ya que pueden imitar cualquier dermatosis y cualquier fármaco puede causarlas. Para imputar a un fármaco concreto la responsabilidad etiológica, sobre todo en casos polimedicados, nos basamos en los siguientes parámetros: ausencia de explicaciones etiológicas alternativas, reacción previamente comunicada en la literatura, intervalo adecuado (la mayoría de toxicodermias, excepto las reacciones urticariformes de tipo I, aparecen al cabo de 1-3 semanas de introducir la medicación, excepto cuando ha habido una sensibilización previa, en cuyo caso aparecen en menos de 24-48 horas), mejoría rápida con la retirada de la medicación, recidiva al reintroducir el fármaco (este método puede ser peligroso, ya que puede provocar reacciones graves, por lo que debe evitarse salvo que el medicamento sea imprescindible para el paciente), y/o niveles tóxicos del fármaco en plasma.

Los casos en los que se producen reacciones frente a diferentes fármacos pueden deberse a reacciones cruzadas entre fármacos de distintas familias y, sobretudo, de una misma familia. También puede ser que la reacción sea frente a un mismo excipiente presente en los diversos productos comerciales.

El estudio anatomopatológico de las lesiones cutáneas puede orientar en algunos casos hacia su origen farmacológico, pero no nos informa del medicamento responsable. Debería realizarse en toda toxicodermia grave, incluyendo las que tienen síntomas sistémicos, las eritrodérmicas, las ampollares, las purpúricas

y las pustulosas. Cuando hay fiebre conviene solicitar un hemograma y una bioquímica estándar.

En el momento actual no existen pruebas diagnósticas lo suficientemente fiables ni prácticas para usarse de forma estandarizada en la demostración de la responsabilidad de un fármaco en una reacción cutánea. Estas pruebas sólo detectan un único tipo de reacción alérgica para algunos de los posibles antígenos de cada fármaco y no suelen estudiar los metabolitos farmacológicos ni las reacciones no inmunológicas. Su utilidad es limitada ya que son frecuentes los falsos positivos (que proscriben medicamentos "inocentes" útiles) y los falsos negativos (que dan falsas seguridades). Pueden usarse técnicas *in vitro*, aunque su utilidad es sobretodo experimental. También se usan métodos *in vivo*, en las que se administran al paciente por vía oral o tópica los compuestos sospechosos. Sin embargo, estas últimas pruebas son peligrosas, ya que cabe la posibilidad de provocar una reacción grave. Las pruebas epicutáneas podrían ser útiles y seguras en casos seleccionados de exantema, eritrodermia, reacciones eczematosas, erupción fija pigmentada y pustulosis exantemática aguda generalizada. Para el estudio de reacciones urticariformes por betalactámicos se puede solicitar un RAST para detectar IgE específicas.

## Pronóstico

Generalmente es benigno, con tendencia a la resolución espontánea en 1-3 semanas tras la suspensión del fármaco causal. Cuando la toxicodermia persiste, pese a eliminar todos los fármacos sospechosos, suele ser debido a que el fármaco ha actuado desencadenando una dermatosis subclínica, persiste prolongadamente en el organismo (por eliminación lenta o depósito), no se ha retirado el fármaco responsable, o bien estamos administrando un compuesto que tiene reactividad cruzada con el agente causal.

Toda toxicodermia, por inocua que inicialmente pudiera parecer, tiene el potencial de evolucio-

nar hacia una forma grave, sobre todo en los pacientes infectados por el VIH. Los principales marcadores clínicos y analíticos de gravedad son: eritema confluyente de rápida aparición, signo de Nikolsky positivo, ampollas y/o áreas de piel denudada extensas, púrpura palpable, necrosis cutánea, dolor cutáneo, urticaria generalizada con edema facial, mucositis, fiebre, taquipnea, hipotensión, adenopatías, artralgias o artritis, eosinofilia, linfocitosis atípica y alteraciones de la función hepática.

Las principales toxicodermias con un potencial riesgo vital son el angioedema, la enfermedad del suero, las vasculitis, la eritrodermia, el síndrome de hipersensibilidad, el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. Todos estos cuadros pueden evolucionar hacia una insuficiencia cutánea aguda (ICA), en la que se pierde, -de forma similar a los grandes quemados-, la integridad estructural y/o funcional de una extensa superficie cutánea. La ICA se manifiesta con un estado catabólico muy intenso, alteraciones inmunológicas, elevado riesgo de infecciones, pérdida de la homeóstasis térmica e hidroelectrolítica y fracaso multiorgánico (cardíaco, renal, pulmonar...) con posibilidad de evolución fatal.

## Tratamiento

Su principio fundamental es la retirada de todos los fármacos sospechosos, incluyendo los productos homeopáticos y de parafarmacia, así como toda medicación no imprescindible, ya que en caso contrario la enfermedad podría progresar por mantener un medicamento responsable poco evidente. Generalmente, la sola retirada del agente responsable produce mejoría y/o curación. Cuando sea preciso sustituir los medicamentos sospechosos, se deben utilizar compuestos pertenecientes a otros grupos farmacológicos y sin reactividad cruzada con éstos.

En caso de que entre los posibles responsables esté un fármaco imprescindible y no haya marcadores de gravedad, se puede mantener y observar la evolución clínica durante 24-48

horas, siempre y cuando no estén presentes fármacos de alto riesgo ni marcadores de gravedad (sulfamidas, anticomiciales, alopurinol, betalactámicos y AINEs).

Las formas leves sólo suelen precisar tratamiento sintomático, con antihistamínicos orales y corticoides tópicos del tipo prednicartrato. Los corticoides orales generalmente son innecesarios.

Siempre debe hacerse un seguimiento cercano las primeras 24-48 horas, debido a la posibilidad de evolución a formas graves. Cuando las lesiones no regresen pese a la suspensión de los medicamentos sospechosos, conviene revisar la historia clínica reinterrogando al paciente, ya que puede haberse identificado erróneamente al agente causal. También se debe evaluar que la nueva medicación pautaada no incluya ningún fármaco con reactividad cruzada con alguno de los posibles agentes causales.

Las formas graves precisan hospitalización y, en algunos casos, ingreso en una unidad especializada de cuidados intensivos y/o quemados, donde se les manejará como a los

grandes quemados, con medidas de soporte vital (control hidroelectrolítico, térmico, metabólico), cuidados de mucosas y curas con antisépticos para la prevención de infecciones. El uso de corticoides sistémicos está limitado a la anafilaxia, el angioedema, la eritrodermia, el síndrome de hipersensibilidad y la enfermedad del suero. Su uso en el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica (SSJ/NET) es desaconsejado por la mayoría de autores. Las inmunoglobulinas endovenosas parecen útiles en niños con SSJ/NET. La adrenalina es el tratamiento de choque en el angioedema y la anafilaxia.

En cualquier caso, siempre se debe anotar en la historia clínica y en los informes que se entreguen al paciente todos y cada uno de los medicamentos que tomaba en el momento de aparición de la toxicodermia y en el mes previo. Si sólo se registran los fármacos más sospechosos se corre el riesgo de ignorar al auténtico responsable y readministrarlo, pudiendo provocar una recidiva, con evidentes implicaciones médico-legales.

## Bibliografía

1. Bel Pla S, García Fernández D, García-Patos Briones V. Toxicodermias: etiología, patogenia y patrones clínicos (I). *JANO* 2001; 61: 35-41.
2. Bonnetblanc JM. Réactions cutanées aux médicaments chez l'enfant. *Ann Dermatol Venereol* 1997; 124: 339-345.
3. Carder KR. Hypersensitivity reactions in neonates and infants. *Dermatologic Therapy* 2005; 18:160-175.
4. Carroll MC, Yueng-Yue KA, Esterly NB, Drolet BA. Drug-induced hypersensitivity syndrome in pediatric patients. *Pediatrics* 2001; 108: 485-492.
5. Daoud MS, Schanbacher CF, Dicken CH. Recognizing cutaneous drug eruptions. Reaction patterns provide clues to causes. *Postgrad Med* 1998; 104: 101-115.
6. Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, Goltz RW, Graham GF, Hordinsky MK, et al. Guidelines of care for cutaneous adverse drug reactions. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 458-461.
7. García Fernández D, Bel Pla S, García-Patos Briones V. Toxicodermias: pronóstico y tratamiento (II). *JANO* 2002;62:42-44.
8. Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Hypersensitivity reactions to drugs. En: Harper J, Oranje A, Prose N. *Textbook of pediatric dermatology*. 2ª ed. Turín: Blackwell Publishing Ltd., 2006 (vol II, pgs. 2131-2141).
9. Leaute-Labreze C, Lamireau T, Chawki D, Maleville J, Taieb A. Diagnosis, classification, and management of erythema multiforme and Stevens-Johnson syndrome. *Arch Dis Child* 2000; 83: 347-352.
10. Shin HT, Chang MW. Drug eruptions in children. *Curr Probl Pediatr* 2001; 31: 207-234.