

J.M. García Puga¹, E. Thomas Carazo¹,
M.^a C. Morata Céspedes¹, S. Caballero
García¹, J.M. Recalde Manrique²

An Esp Pediatr 1996;45:642-644.

Introducción

Las lesiones exantemáticas representan un problema dermatológico al que frecuentemente nos enfrentamos en la práctica diaria. En un gran número de casos van acompañados de ingesta previa o concomitante de fármacos, lo que nos obliga a diferenciar si los mismos son el factor causal.

El eritema fijo por drogas, eritema fijo pigmentario o exantema fijo medicamentoso (EFM) es un diagnóstico diferencial a plantearse ante un exantema.

Se trata de una reacción inflamatoria caracterizada por máculas eritematosas, solitarias o múltiples, que pueden transformarse en vesiculadas o bullosas, de aparición fundamentalmente en boca, extremidades y genitales, que ocurre tras la toma de un medicamento⁽¹⁾, y que reaparece en los mismos lugares si es de nuevo ingerido.

El caso que describimos ilustra un típico EFM, asociado a un fármaco, ambroxol, de amplio empleo en Pediatría.

Observación clínica

Varón de 7 años y 8 meses, visitado en varias ocasiones por una lesión caracterizada como mácula eritematosa de bordes bien definidos y pruriginosa.

A los 5 años y 8 meses de edad consulta por la lesión descrita con una evolución de 12 horas, de aparición subclavicular derecha, limitante con borde axilar anterior, de un tamaño de 5 x 5 cm (Fig. 1). Seguía tratamiento por otitis media con cefaclor y un preparado de ambroxol. Derivado a Dermatología, fue diagnosticado como dermatitis atópica. A los 40 días de ese episodio y visitado por amigdalitis aguda, persistía en el lugar de la lesión una hiperpigmentación residual.

Con 6 años y 4 meses, reaparece el exantema descrito, al que se añade otra lesión máculo-eritematosa de 2 x 2 cm sobre omoplato izquierdo. Seguía tratamiento con ambroxol como único medicamento. Recuerda la madre que el primer episodio (no observado por nosotros) también se asoció al mismo preparado comercial. Con el juicio clínico de EFM probable por

Eritema fijo medicamentoso no pigmentado



Figura 1.

ambroxol, se aconseja evitar preparados que contengan el mismo.

A la edad de 7 años y 4 meses, la madre le administró ambroxol, apareciendo a las 12 horas un exantema macular, pruriginoso, múltiple (6 máculas) en los siguientes lugares: a nivel subclavicular, en borde axilar derecho de 5 x 5 cm; a nivel de VI espacio intercostal paraesternal derecho de 3 x 3 cm; zona submandibular izquierda de 2 x 2 cm; zona acromial de omoplato izquierdo de 2 x 2 cm y en bordes axilares anterior y posterior izquierdos; estas dos últimas de 1,5 x 1,5 cm. Visitado a las 48 horas de excluir el fármaco, la desaparición fue total y sin pigmentación residual en ninguna de las 6 zonas.

Como antecedentes familiares destaca un hermano alérgico a sulfamidas; tío materno, polinosis (ólea, gramíneas); abuelo materno, asma; bisabuelo materno, asma.

Entre los antecedentes personales refiere múltiples procesos catarrales de repetición, constatándose al menos cuatro episodios de lesión en piel tipo prurigo y una reacción local importante tras vacunación antitetánica. Hasta el primer episodio había ingerido ambroxol en diversos preparados sin reacciones adversas.

Discusión y comentarios

El EFM se encuentra descrito como reacción adversa a fármacos, siendo muy característica. Supone un 10% del total

¹Centro de Salud «Salvador Caballero», Granada.

²Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos (CADIME), Escuela Andaluza de Salud Pública, Granada.

Correspondencia: José Manuel García Puga.
C/ Beethoven, 17. 18170 JUN (Granada).

Recibido: Junio 1996

Aceptado: Septiembre 1996

de reacciones adversas a medicamentos, siendo más frecuente en adultos y rara en niños^(2,3), a los que puede afectar a cualquier edad, incluso en lactantes⁽⁴⁾. Se ha relacionado, el EFM en los niños, con diferentes fármacos de empleo habitual⁽⁵⁾; sin embargo, no se ha descrito asociación a mucolíticos y concretamente, ambroxol. En revisión realizada en el CADIME (Centro Andaluz de Documentación e Información de Medicamentos) no han encontrado en la literatura mundial ningún EFM achacable a ambroxol; tan sólo un cuadro de dermatitis de contacto^(6,7) por su utilización en aerosol, y la aparición de un rash^(8,9) con un análogo, la bromhexina.

En su evolución puede hacerlo hacia placas edematosas, incluso convertirse en vesiculosas o bullosas, y siempre va a aparecer junto a la ingesta del fármaco, por lo que habrá que establecer el diagnóstico diferencial con lesiones dérmicas que cursen de manera similar.

En general, sobre la zona lesionada existe un prurito intenso o quemazón, siendo los síntomas sistémicos poco frecuentes. La curación ocurre al cesar la ingesta del fármaco causal, pudiendo dejar una pigmentación residual a lo largo de meses e incluso años (EFM pigmentado) y caso de haber otros contactos esa pigmentación puede aumentar de intensidad. Se puede producir un período refractario de incluso hasta 6 meses durante el cual la reexposición no induciría pigmentación⁽¹⁰⁾. Igualmente puede no inducir pigmentación residual (EFM no pigmentado) y al cabo de 2-3 semanas de suspenderlo, la lesión desaparece sin dejar rastro⁽¹¹⁻¹³⁾.

Afecta cualquier parte de la piel o mucosas, frecuentemente en zonas distales (extremidades, genitales, boca). Hay un cierto tropismo para cada fármaco y, así, es demostrativo que diferentes fármacos, ingeridos al mismo tiempo, produjeron EFM en lugares diferentes; la reexposición a los mismos produjo pigmentación en iguales lugares para cada uno de ellos⁽¹⁴⁾. Existen reacciones cruzadas con fármacos del mismo grupo⁽¹⁵⁾. Sobre su mecanismo de producción aún es desconocido, al igual que la preferencia en la localización en la piel. El lugar de reacción parece ser la dermis y no la epidermis⁽¹⁶⁾, y se ha sugerido que un factor cutáneo con función memoria, al que se suma un factor sérico, hace que aparezca la reacción en los mismos sitios⁽¹⁷⁾. Hay descrita recientemente una susceptibilidad genética ligada al HLA⁽¹⁸⁾.

El tiempo de sensibilización varía de semanas a años y una vez producido, el período de aparición varía entre minutos y horas⁽¹⁾.

En cuanto al diagnóstico, éste es fundamentalmente clínico, apoyado con pruebas de provocación condicionadas a un mayor riesgo que las epicutáneas o pruebas de parche; esta última pone en contacto la supuesta sustancia sobre piel previamente afectada (en piel sana no hay reacción) y su lectura a las 24-48 horas. Pueden resultar negativas, bien por estar en período refractario o por mala técnica en la preparación^(3,19-21).

Ningún tratamiento ha demostrado eficacia en cuanto a alargar el curso o gravedad del mismo, y tan sólo el evitar la exposición evitará el efecto adverso.

De nuestro caso destacaríamos:

- Considerarlo un EFM-no pigmentado, pues excepto en la segunda exposición, en las demás no dejó pigmentación residual al suspender el fármaco. En esta segunda exposición, suponemos que hubo persistencia de pigmentación, pues al no haberse establecido relación causal, la madre continuó dando el medicamento.

- La peculiaridad de su distribución fundamentalmente troncal y su evolución sin síntomas de gravedad, y sí, en cambio, con aumento en el número de elementos ante las nuevas exposiciones.

- Finalmente, el conocer la afección para mejorar en su diagnóstico, evitando incertidumbres y riesgos, e intentando identificar el fármaco con el objetivo de no administrarlo.

Bibliografía

- 1 Sehgal VN, Gangwani OP. Fixed drug eruptions. Current concepts. *Int J Dermatol* 1987;**26**:67-74.
- 2 Pelta Fernández R, Vivas Rojo E. Toxicodermias: Manifestaciones clínicas y medicamentos implicados en reacciones adversas medicamentosas. En: Reacciones adversas medicamentosas. Madrid: Díaz de Santos, 1992;259-271.
- 3 Añibarro Bausela B, Berto Salort JM, García Ara MC, Díaz Pena JM, Ojeda Casas JA. Reacciones alérgicas a medicamentos en niños. *An Esp Pediatr* 1992;**36**:447-450.
- 4 Bharija SC, Singh M, Belhaj MS. Fixed drug eruption in an 8-month-old infant. *Dermatologica* 1988;**176**:108.
- 5 Zanolli MD, McAlvany J, Krowchuk DP. Eritema fijo medicamentoso inducido por fenoltaleína: Complicación cutánea del empleo de laxantes en un niño. *Pediatrics* (ed esp) 1993;**35**:343-345.
- 6 De Groot AC, Nater JP. Dermatological drugs, topical agents and cosmetic en: Dukes MNG, Beeley (eds). Side Effects of Drugs Annual, 14. Amsterdam: Elsevier 1990;124-134.
- 7 Mancuso G, Berdondini RM. Contact allergy to ambroxol. *Contact Derm* 1989;**20**:154.
- 8 Oliveri D y cols. Role of bromhexine in exacerbations of bronchiectasis. Double-blind randomized multiceter study versus placebo. *Respiration* 1991;**58**:117-121. (En: Bromhexine. Drug evaluation monographs. Gelman CR, Rumack BH, eds. Drugdex Information System. Micromedex, Inc. Denver, Colorado; edition expirex 31-3-95).
- 9 Anderson JAA, Adkinson NF. Allergic reactions to drugs and biological agents. *JAMA* 1987;**258**:2891-2899.
- 10 Korkj W, Soltani K. Fixed drug eruption. A brief review. *Arch Dermatol* 1984;**120**:520-524.
- 11 Stephen JR, Benson PM. Non-pigmenting fixed drug eruption. *J Am Acad Dermatol* 1994;**31**:292-292.
- 12 Benson PM, Giblin WJ, Douglas DM. Transient, non-pigmenting fixed drug eruption caused by radiopaque contrast media. *J Am Acad Dermatol* 1990;**23**:379-381.
- 13 Desmeules H. Non-pigmenting fixed drug eruption after enesthesia. *Anesth Analg* 1990;**70**:26-217.
- 14 Bharija SC, Belhaj MS. Fixed drug eruption on three independent sites induced by three chemically unrelated drugs. *Dermatologica* 1990;**181**:237.
- 15 Kanwat AJ y cols. Fixed drug eruption due to tinidazole with cross-reactivity with tinidazole. *Dermatologica* 1990;**180**:276.

- 16 Shiohara T, Nickloff BJ, Sagawa Y, Gomi T, Nagashima M. Fixed drug eruption. *Arch Dermatol* 1989;**125**:1371-1376.
- 17 Hindsen M y cols. Fixed drug eruption: An immunohistochemical investigation of the acute and healing phase. *Br J Dermatol* 1987;**116**:351-360.
- 18 Pellicano R, Ciavarella G, Lomuto M, Di Giorgio G. Genetic Susceptibility to fixed drug eruption: Evidence for a link with HLA-B22. *J Am Acad Dermatol* 1994;**30**:52-54.
- 19 Stubb S. Blood Leukocytes, with special reference to basophils and eosinophils, during provocation tests in fixed eruption and drug exantema. *Acta Dermatol Venereal* 1976;**56**:1-47.
- 20 Kanwar AJ, Bharija SC, Singh M, Belhaj MS. Ninety-eight fixed drug eruption with provocation test. *Dermatologica* 1988;**177**:274-279.
- 21 Lee AY, Lee YS. Provocation test in a chlormenazonone-induced fixed drug. *DICP* 1991;**25**:604-605.