

Síndrome de Stevens-Johnson secundario a vancomicina en un paciente con enfermedad renal crónica

Stevens-Johnson syndrome secondary to vancomycin in a patient with chronic kidney disease

Patricia Manzano Gayosso,¹ Gabriela González Rivera,² Sofía García Álvarez,³ María del Rosario García Salazar,⁴ Ricardo Galeana Trejo,³ Eduardo Ordaz Velázquez³ y Kenneth García Romero³

¹ Dermatóloga, maestría en Ciencias Biomédicas

² Residente de cuarto año de Medicina Interna

³ Residente de cuarto año de Medicina Interna

⁴ Dermatóloga

⁵ Residente de cuarto año de Medicina Interna

Servicio de Medicina Interna, Hospital General Dr. Darío Fernández Fierro, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado

RESUMEN

Las reacciones cutáneas graves secundarias a fármacos son poco comunes y de alta mortalidad, entre ellas encontramos el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica, las cuales se caracterizan por desprendimiento de la piel y afectación de las mucosas. Los fármacos son una de las causas que pueden desencadenar estas reacciones cutáneas, entre los más comunes están el trimetoprim con sulfametoxazol, fenitoína y antiinflamatorios no esteroideos. La vancomicina raramente causa este síndrome. Presentamos el caso de un hombre con enfermedad renal crónica en terapia de reemplazo, el cual presentó una infección asociada al catéter de hemodiálisis que requirió tratamiento durante siete días con vancomicina, posterior a ello presentó lesiones cutáneas en las piernas compatibles con púrpura palpable y posteriormente eritema, exulceraciones en las mucosas de la boca, los ojos y los genitales, así como eritema y maceración en pliegues. El diagnóstico fue síndrome de Stevens-Johnson asociado a vancomicina. El tratamiento que se le estableció al paciente fue el retiro del fármaco, manejo hídrico, metilprednisolona en dosis de 1 mg/kg/día, durante cinco días. Posteriormente se le administró inmunoglobulina 2 g/kg, equivalente a 150 g dosis total. El paciente se agravó y falleció por falla multiorgánica secundaria a las múltiples comorbilidades.

PALABRAS CLAVE: síndrome de Stevens-Johnson, vancomicina, enfermedad renal crónica.

ABSTRACT

Severe cutaneous adverse reactions to drugs are uncommon and associated with high mortality rates. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are characterized by skin detachment and mucosal involvement, with drugs being a primary trigger. Common causative agents include trimethoprim-sulfamethoxazole, phenytoin, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Vancomycin is a rare cause of these reactions. We report a 53 year-old male with chronic kidney disease on replacement therapy who developed a hemodialysis catheter-associated infection requiring a 7-day vancomycin treatment. Subsequently, he developed skin lesions consistent with palpable purpura on the legs, followed by erythema and mucosal ulcerations in the mouth, eyes, and genitals, as well as erythema and maceration in skin folds. The diagnosis was vancomycin-associated Stevens-Johnson syndrome. The patient's treatment involved discontinuation of vancomycin, fluid management, and methylprednisolone at 1 mg/kg/day for five days, followed by intravenous immunoglobulin 2 g/kg (total dose 150 g). Despite treatment, the patient's condition worsened, and he died due to multisystem organ failure secondary to comorbidities.

KEYWORDS: Stevens-Johnson syndrome, vancomycin, chronic kidney disease.

Introducción

El síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y la necrólisis epidérmica tóxica (NET) son dos padecimientos estre-

chamente relacionados y considerados como variantes de un mismo espectro de enfermedad.^{1,2} Éstas son reacciones de hipersensibilidad, agudas, graves y de baja frecuencia,

CORRESPONDENCIA

Dra. Patricia Manzano-Gayosso ■ angelesmg@unam.mx ■ Teléfono: 55 5623 2459

Unidad de Micología, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM, Avenida Universidad 3000, Ciudad Universitaria, C.P. 04510, Alcaldía Coyoacán, Ciudad de México

generalmente secundarias a fármacos.^{3,4} La diferencia radica en la extensión sobre la superficie corporal afectada (ASC), ya que se produce muerte celular, con desprendimiento de la epidermis de la dermis. La diferencia entre SSJ, superposición SSJ/NET y NET se define por el grado de desprendimiento de la piel. El SSJ implica afectación de la piel de menos de 10%; en NET mayor de 30% (NET sin manchas más de 10%) y la superposición de SSJ/NET de 10 a 30%.⁵

En la actualidad aún se desconoce de manera precisa la incidencia global; en la investigación de Hsu y colaboradores,⁶ en Estados Unidos, después de una revisión realizada durante tres años (de 2009 a 2012) en adultos, la incidencia fue de 9.2, 1.6 y 1.9 casos por millón al año para SSJ, SSJ/NET y NET, respectivamente. En Francia, mediante un análisis sistemático de cuatro bases de datos nacionales de 2003 a 2019, se estimó una incidencia anual general de 6.5 casos por millón.⁷ En el Reino Unido, de 1995 a 2013, se calculó una tasa de incidencia general de 5.76 casos de SSJ/NET/millón por año.⁸ En Brasil, en un estudio de 18 años, los pacientes mayores de 60 años representaron 6.98% de los casos.⁹ Finalmente, en México, Vázquez-Madariaga y colaboradores¹⁰ calcularon 10.8 casos por millón durante una década, la edad media de los pacientes con SSJ fue de 27.5 años y 36.2 en NET.

De los fármacos que pueden desencadenar este padecimiento, por orden de frecuencia destacan: los antiinflamatorios no esteroideos (AINES, oxibutazona y piroxicam), antibióticos (sulfonamidas, sulfametoxazol, betalactámicos y quinolonas) y anticrisis epiléptica (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital y lamotrigina).¹¹ Algunos autores informan que las reacciones cutáneas secundarias a vancomicina son raras, por ejemplo, a través del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), durante dos décadas se notificaron 276 casos de SSJ relacionados con este fármaco, la mitad de los casos se presentaron en América del Norte y un tercio en Europa.¹² Estas entidades se asocian a elevada mortalidad, de 5% para SSJ y 25 a 50% para NET.¹³

El objetivo de este artículo es informar un caso de síndrome de Stevens-Johnson inducido por vancomicina en un paciente con enfermedad renal crónica.

Caso clínico

Hombre de 53 años, originario y residente de la Ciudad de México, de ocupación policía. Alérgico a la fenitoína; hipertensión arterial, diabetes tipo 2, vitiligo y enfermedad renal crónica en tratamiento sustitutivo de la función renal. En 2022 cursó con peritonitis asociada a diálisis peritoneal continua ambulatoria con aislamiento



Figura 1. Manchas y pápulas purpúricas localizadas en las piernas.

de *Staphylococcus epidermidis*. El paciente fue tratado con antimicrobianos (levofloxacino, ceftazidima, amikacina y linezolid) y el retiro del catéter peritoneal, con migración a terapia de hemodiálisis. En 2023 presentó bacteriemia por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente, se retiró el catéter para hemodiálisis y se administró vancomicina. Aproximadamente siete días después tuvo hipertermia y dermatosis localizada en las piernas, caracterizada por manchas y pápulas purpúricas (figura 1).

Debido al antecedente de bacteriemia y sospecha de recidiva, se le indicó ceftriaxona por dos días. Durante su hospitalización en Medicina Interna, por infección del angioacceso y síndrome febril, se obtuvieron muestras para hemocultivos, cambio de angioacceso y se continuó tratamiento antibiótico con vancomicina. El paciente desarrolló otras lesiones dermatológicas con implicación de las mucosas: bucal, ocular, ótica y genital, caracterizadas por eritema y exulceraciones, además de una ampolla en la boca (figura 2).

El paciente tuvo mala respuesta al tratamiento, inestabilidad hemodinámica y deterioro neurológico, requirió



Figura 2. La cavidad bucal con eritema, exulceraciones y costras serohemáticas.

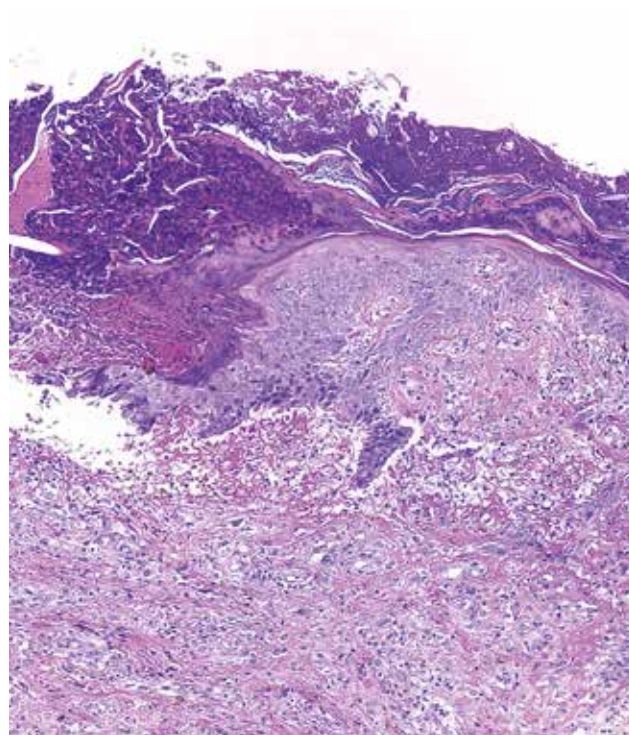


Figura 3. Estudio histopatológico que muestra desprendimiento epidérmico y necrosis de queratinocitos.

manejo avanzado de la vía respiratoria. Cursó con empeoramiento de la función renal con acidosis metabólica, hiperkalemia y síndrome de sobrecarga hídrica. Además de exacerbación de la dermatosis en los pliegues del cuello, axilares e inguinales, caracterizada por edema, eritema y piel denudada. Los exámenes de laboratorio destacados fueron leucocitos 24 400/ μ L, neutrófilos 8 700/ μ L, linfocitos 8 700/ μ L, monocitos 1 100/ μ L, eosinófilos 5 700/ μ L, basófilos 300/ μ L, hemoglobina 7.7 g/dL, hematocrito 23%, VCM 80.1 fL, HCM 26.6 pg, plaquetas 96 800/ μ L. Glucosa 353 mg/dL, urea 103 mg/dL, creatinina 10.7 mg/dL, sodio 154 mmol/L, potasio 6.3 mmol/L, cloro 126 mmol/L, ALT 132 U/L, AST 212 U/L, DHL 720 U/L, FA 498 U/L, GGT 596 U/L. VSG 31, pH 6.95, $p\text{CO}_2$ 50.1 mmHg, $p\text{O}_2$ 44.6 mmHg, lactato 7.1 mmol/L, HCO_3^- 11.1 mmol/L.

El resultado del estudio histopatológico de las lesiones fue compatible con síndrome de Stevens-Johnson (**figura 3**). El tratamiento establecido fue retiro del antibiótico (vancomicina), manejo hídrico, analgésico (tramadol 300 mg/día), vasopresor (norepinefrina dosis inicial 0.08 μ g/kg/min hasta dosis máxima de 0.5 μ g/kg/min), metilprednisolona en dosis de 1 mg/kg/día durante cinco días. Posteriormente se retiró el esteroide y se inició la administración de inmunoglobulina a 2 g/kg, equivalente a 150 g (25 frascos), dosis total. Al día se le infundieron 30 g. A pesar del tratamiento establecido, debido a las múltiples comorbilidades el paciente se agravó y falleció por falla multiorgánica secundaria a las múltiples comorbilidades.

Discusión

Las manifestaciones cutáneas secundarias a fármacos son diversas; en general son leves, como exantemas urticarianos y maculopapulares. Las reacciones más graves incluyen el síndrome de Stevens-Johnson (ssj), necrólisis epidérmica tóxica (NET), ssj/NET y síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos. Generalmente estas patologías presentan afectación multiorgánica y constituyen síndromes principales mediados por células T.^{3,14} Los fármacos son de bajo peso molecular, a menudo sirven como antígenos extraños que son reconocidos por los receptores de células T para activar una respuesta inmunitaria adaptativa.² Los fármacos asociados son múltiples, principalmente sulfametoxazol, penicilina y linezolid.¹⁵ Entre los menos comunes está la vancomicina, que cuenta desde hace tres décadas con registros de manifestaciones cutáneas secundarias a su administración, las cuales se pueden presentar desde el día uno y hasta el día diez tras la exposición al fármaco, y suelen estar precedidas por malestar general, fiebre y síntomas respiratorios, similares a las manifestaciones de influenza. Las lesiones cutáneas iniciales son placas circulares, de márgenes mal definidos que semejan dianas atípicas. La afectación de las mucosas bucal, ocular y genital se caracteriza por lesiones pseudomembranosas

de color blanco grisáceo.^{3,5} En el caso de nuestro paciente las lesiones cutáneas se manifestaron siete días después de la administración de vancomicina, de morfología similar a la descrita por otros autores.^{3,5} En la literatura hay reportes de reacciones cutáneas, donde el principal fármaco asociado fue la vancomicina. Craycraft y colaboradores¹⁷ describieron 10 casos, de los cuales cuatro se clasificaron como NET, tres como SSJ y tres como eritema multiforme.¹⁶ Si bien existen otras etiologías asociadas a este síndrome, como las infecciones por el virus de hepatitis A, virus de inmunodeficiencia humana, virus del herpes simple, virus de Epstein-Barr, virus de la influenza, citomegalovirus, virus coxsackie, y recientemente se han descrito seis casos de SSJ secundarios a infección por COVID-19. En nuestro caso se descartó la etiología viral mediante serologías.¹⁷

La vancomicina está indicada especialmente en la infección por *Staphylococcus aureus* resistente a la metilicina. En pacientes con enfermedad renal grave, se han descrito las reacciones relacionadas con la infusión por vancomicina, una de las menos comunes es la trombocitopenia, ya que en la práctica diaria no se identifica la presencia de este efecto adverso, pasando desapercibido, lo que puede condicionar que posteriormente el paciente presente trombocitopenias graves con la reexposición. En nuestro caso, el paciente presentó trombocitopenia moderada ($96\,000/\mu\text{L}$).¹⁸⁻²⁰ Otro hallazgo relevante en la exploración física fue el de púrpura palpable en las piernas, que posiblemente también fue un evento adverso relacionado con la hipersensibilidad a vancomicina. En este contexto, se han descrito manifestaciones cutáneas caracterizadas por aparición de petequias y/o pápulas purpúricas palpables, que se pueden explicar por toxicidad directa sobre la médula ósea, dando lugar a una menor producción de plaquetas, o por la destrucción de éstas mediante un mecanismo que puede estar o no mediado por inmunidad.^{21,22}

Es importante tomar en cuenta que en los pacientes con múltiples comorbilidades existe un mayor riesgo de presentar reacciones adversas cutáneas a fármacos; en este caso, el paciente tenía múltiples morbilidades asociadas, de las que podemos mencionar diabetes tipo 2, hipertensión arterial y enfermedad renal crónica (ERC) en terapia de reemplazo renal. En cuanto a esta última entidad, se ha descrito que tiene un mayor riesgo de inducir el SSJ o NET debido a la acumulación de los fármacos. En la ERC con una tasa de filtrado glomerular estimada inicial de 30 a 89 mL/min por 1.73 m^2 se demostró una elevación de casi cinco veces el riesgo de mortalidad en comparación con la ausencia de ERC.²³ Existen reportes de prevalencia de lesión renal aguda en pacientes con los síndromes de

interés con un promedio de 20.8 y 3.1% de requerimiento de terapia con diálisis. En el caso que exponemos, el paciente ya se encontraba en terapia de reemplazo renal, sin embargo, aun así tuvo decremento en su tasa de filtrado glomerular, lo cual probablemente contribuyó a su muerte.²³

En este caso probablemente el fármaco asociado fue la vancomicina, el cual se indicó ante la evidencia de infección del catéter de hemodiálisis por *S. aureus*. De acuerdo con las guías de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), se recomienda tratamiento antimicrobiano sistémico con vancomicina y retiro del catéter con colocación de uno nuevo, como se hizo en este caso.²⁴

Algunas publicaciones señalan la relación entre enfermedades infecciosas y SSJ o NET y los fármacos desencadenantes, la cual se ha explicado en un modelo de inmunidad heterólogo, donde los pacientes infectados por patógenos (por ejemplo, *S. aureus*) generan células T de memoria específicas del patógeno, distribuidas en sitios anatómicos determinados, y posterior a la administración de un fármaco estas células preexistentes se activan mediante una reacción cruzada con los fármacos para desencadenar SSJ/NET.¹¹ Aunque aún queda la interrogante de si la infección precede a la reacción cutánea o ésta favorece la presencia de la infección. Sin embargo, la aparición de infecciones bacterianas en el torrente sanguíneo es de las principales causas de mortalidad en estos pacientes.²⁵ En nuestro caso, el fármaco que se asoció con el SSJ fue la vancomicina, y a pesar de que se dio manejo médico con soluciones intravenosas y esteroide intravenoso e inmunoglobulina, el paciente tuvo un desenlace desfavorable. Este caso ilustra la importancia de identificar el fármaco de manera temprana, especialmente en quienes padecen múltiples comorbilidades, para que la evolución del paciente sea favorable.

Conclusión

Las reacciones cutáneas secundarias a fármacos presentan un reto diagnóstico debido al polimorfismo lesional y de gravedad variable, que también depende de las enfermedades asociadas. El SSJ y/o NET son urgencias dermatológicas y deben diagnosticarse de manera temprana. Para lograr lo anterior es necesario realizar una anamnesis minuciosa en busca del agente desencadenante (infecciones, fármacos y vacunas) y poder establecer un tratamiento oportuno, que favorezca la disminución en la morbimortalidad. Aunque la vancomicina está poco relacionada con estas reacciones cutáneas, es importante tomarla en cuenta, sobre todo en pacientes en los que se sabe que son más susceptibles por sus enfermedades de base.

BIBLIOGRAFÍA

- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L y Roujeau JC, Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme, *Arch Dermatol* 1993; 129(1):92-6.
- Harr T y French LE, Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome, *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5:39. DOI: 10.1186/1750-1172-5-39.
- Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B y Harr T, Current perspectives on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, *Clin Rev Allergy Immunol* 2018; 54(1):147-176. DOI: 10.1007/s12016-017-8654-z.
- Roujeau JC, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis are severity variants of the same disease which differs from erythema multiforme, *J Dermatol* 1997; 24(11):726-9. DOI: 10.1111/j.1346-8138.1997.tb02524.x.
- Owen CE y Jones JM, Recognition and management of severe cutaneous adverse drug reactions (including drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis), *Med Clin North Am* 2021; 105(4):577-597. DOI: 10.1016/j.mcna.2021.04.001.
- Hsu DY, Brieva J, Silverberg NB y Silverberg JL, Morbidity and mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in United States adults, *J Invest Dermatol* 2016; 136(7):1387-97. DOI: 10.1016/j.jid.2016.03.023.
- Chaby G, Maldini C, Haddad C, Lebrun-Vignes B, Hemery F, Ingen-Housz-Oro S *et al.*, Incidence of and mortality from epidermal necrolysis (Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis) in France during 2003-16: a four-source capture-recapture estimate, *Br J Dermatol* 2020; 182(3):618-624. DOI: 10.1111/bjd.18424.
- Frey N, Jossi J, Bodmer M, Bircher A, Jick SS, Meier CR *et al.*, The epidemiology of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in the UK, *J Invest Dermatol* 2017; 137(6):1240-1247. DOI: 10.1016/j.jid.2017.01.031.
- Bernardes Arantes L, Santiago Reis C, Garbi Novaes A, Rodriguez de Carvalho M, Donato Götters LB y Carvalho Garbi Novaes MR, Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: epidemiological and clinical outcomes analysis in public hospitals, *An Bras Dermatol* 2017; 92(5):661-667. DOI: 10.1590/abd1806-4841.20176610.
- Vázquez-Madariaga C, Avilés-Ku DC, Carrillo-Lugo MS, Pacheco-Pino PA, Bobadilla-Rosado LO y Méndez-Domínguez N, Características epidemiológicas de las hospitalizaciones secundarias a síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en México, *Dermatol Rev Mex* 2022; 66(6):654-62. DOI: 10.242045/dermatolrevmex.v66i6.8304.
- Cheng L, Current pharmacogenetic perspective on Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis, *Front Pharmacol* 2021; 12:588063. DOI: 10.3389/fphar.2021.588063.
- Ni M, Yin XD, Hu WJ, Zeng N, Zhao B y Li ZL, Stevens-Johnson syndrome following vancomycin and linezolid: a real-world analysis of post-marketing surveillance data, *Front Pharmacol* 2022; 13:872854. DOI: 10.3389/fphar.2022.872854.
- French LE, Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding, *Allergol Int* 2006; 55(1):9-16. DOI: 10.2332/allergol.int.55.9.
- Sharma A, Saito Y, Hung SI, Naisbitt D, Uetrecht J y Bussiere J, The skin as a metabolic and immune-competent organ: implications for drug-induced skin rash, *J Immunotoxicol* 2019; 16(1):1-12. DOI: 10.1080/1547691X.2018.1514444.
- Arnold DM, Kukaswadia S, Nazi I, Esmail A, Dewar L, Smith JW *et al.*, A systematic evaluation of laboratory testing for drug-induced immune thrombocytopenia, *J Thromb Haemost* 2013; 11(1):169-76. DOI: 10.1111/jth.12052.
- Craycraft ME, Arunakul VL y Humeniuk JM, Probable vancomycin-associated toxic epidermal necrolysis, *Pharmacotherapy* 2005; 25(2):308-312. DOI: 10.1592/phco.25.2.308.56953.
- Theran León JS, Dulcey Sarmiento LA y Jaimes Martínez EL, Síndrome de Stevens Johnson secundario a infección por COVID-19, primer reporte en latinoamérica de 1 evento adverso extrapulmonar, *Ciencia Latina* 2022; 6(4):746-8. DOI.org/10.37811/cl_rcm.v6i4.2618.
- He N, Su S, Ye Z, Du G, He B, Li D *et al.*, Evidence-based Guideline for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: 2020 update by the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society, *Clin Infect Dis* 2020; 23:71. DOI: 10.1093/cid/ciaa1536.
- Marinho DS, Huf G, Ferreira BL, Castro H, Rodrigues CR, De Sousa VP *et al.*, El estudio del uso de vancomicina y sus reacciones adversas asociadas a pacientes de un hospital universitario brasileño, *Notas de BMC Res* 2011; 4:236. DOI: 10.1186/1756-0500-4-236.
- Mohammadi M, Jahangard-Rafsanjani Z, Sarayani A, Hadjiba-baei M y Taghizadeh-Ghehi M, Vancomycin-induced thrombocytopenia: a narrative review, *Drug Saf* 2017; 40(1):49-59. DOI: 10.1007/s40264-016-0469-y.
- Ten Berg MJ, Huisman A, Souverein PC, Schobben AF, Egberts AC, Van Solinge WW *et al.*, Drug-induced thrombocytopenia: a population study. *Drug Saf* 2006; 29(8):713-21. DOI: 10.2165/00002018-200629080-00008.
- Soler NG, Aquino RS y Bencomo HA, Trombocitopenia inducida por fármacos, *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2017; 33(3):42-54.
- Rattanakaemakorn P, Palakornkitti P, Pinyowiwat P, Jedee P y Thadanipon K, Chronic kidney disease is potentially an independent prognostic factor for death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis patients, *Front Med (Lausana)* 2022; 9:939210. DOI: 10.3389/fmed.2022.939210.
- Mermel LA, Allon M, Bouza E, Craven DE, Flynn P, O'Grady NO *et al.*, Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America, *Clinical Infect Dis* 2009; 49:1-45. DOI: 10.1086/599376.
- Lecadet A, Woerther PL, Hua C, Colin A, Gomart C, Decousser JW *et al.*, Incidence of bloodstream infections and predictive value of qualitative and quantitative skin cultures of patients with overlap syndrome or toxic epidermal necrolysis: a retrospective observational cohort study of 98 cases, *J Am Acad Dermatol* 2019; 81(2):342-7. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.03.030.