

Frecuencia y morbimortalidad del síndrome de Stevens-Johnson en el Hospital para el Niño

Lucía Pineda Madora,* Antonio Pérez Elizondo,** Gustavo Mendieta Alcántara**

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), también conocido como ectodermosis pluriorificialis erosiva, eritema multiforme exudativo o eritema multiforme flichtenular, se define como una reacción adversa cutánea o toxicodermia, o cualquier respuesta en la piel y las membranas mucosas, además de otros órganos internos, producida de forma no intencionada o indeseada tras la administración de un fármaco con fines terapéuticos, profilácticos o diagnósticos. **Objetivo:** Determinar la frecuencia, sexo, edad, medicamentos o patologías asociadas, tipo de lesiones y complicaciones del síndrome de Stevens-Johnson en pacientes ingresados en el Hospital para el Niño del Instituto Materno Infantil. **Material y métodos:** Estudio descriptivo, retrospectivo, transversal. Los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos con diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson proporcionados por el archivo del Hospital para el Niño, durante el periodo comprendido del 1 de enero de 2006 al 31 de diciembre de 2009. **Resultados:** Se encontraron doce expedientes con diagnóstico clínico de síndrome de Stevens-Johnson en el periodo comprendido. Durante éste se contabilizó un total de 387,997 pacientes que ingresaron al Servicio de Urgencias del Hospital para el Niño, de los cuales 5,314 (1.36%) tenían afección dermatológica. El síndrome de Stevens-Johnson representó el 0.22% del grupo con afección dermatológica y sólo el 0.003% del total de los pacientes ingresados en Urgencias. **Conclusiones:** Este estudio revela características encontradas en 12 pacientes con este diagnóstico en 4 años. Siete de los pacientes (58.3%) tuvieron cuadro infeccioso de tracto respiratorio superior previo al ingreso al Servicio de Urgencias, con fiebre en 83%, malestar general en 50%, antecedentes de ingesta de AINES en 66%, tomando anticomiciales para patología

ABSTRACT

Introduction: Stevens-Johnson syndrome (SJS), also known as ectodermosis pluriorificialis erosive exudative erythema multiform or erythema multiform phlyctenular, is defined as an adverse reaction or cutaneous drug eruptions, any response in the skin and mucous membranes and other internal organs produced unintentionally or unwanted after administration of a drug for therapeutic, prophylactic or diagnostic. **Objective:** To determine the frequency, sex, age, medications or comorbidities, type of injuries and complications of Stevens-Johnson syndrome in patients admitted to the Hospital for Children Mother and Child Institute. **Material and methods:** Descriptive, retrospective, transversal. The data were obtained from medical records with a diagnosis of Stevens-Johnson syndrome file provided by the Hospital for Children, during the period from January 1, 2006 to December 31, 2009. **Results:** We found twelve cases with clinical diagnosis of Stevens-Johnson syndrome in the period. During the period there were a total of 387,997 patients admitted to the Emergency Room of the Hospital for Children, of these 5,314 (1.36%) had dermatological condition. Stevens-Johnson syndrome accounted for 0.22% of dermatological condition group and only 0.003% of total patients admitted to Emergency. **Conclusions:** This study reveals features found in 12 patients with this diagnosis in 4 years. Seven (58.3%) of patients had a box of upper respiratory tract infection before admission to the Emergency Room with fever in 83%, malaise in 50%, history of NSAID intake by 66%, taking antiepileptic drugs for neurological diseases 42%, history of ingestion of penicillin cephalosporins 25% and 16%. The clinical picture was manifested erythema in 100% of cases, vesicles/blisters at 91%, mucositis in 83% and 83% ocular condition.

* Ex residente de Pediatría. Hospital para el Niño. IMIEM.

** Médico adscrito. Hospital para el Niño. IMIEM.

neurológica 42%, antecedente de ingesta de penicilina 25% y de cefalosporinas 16%. El cuadro clínico se manifestó con eritema en el 100% de los casos, vesículas/ampollas en 91%, mucositis en 83%, y afección ocular en 83%.

Palabras clave: Síndrome de Stevens-Johnson, ectodermosis pluriorificialis erosiva.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), también conocido como ectodermosis pluriorificialis erosiva, eritema multiforme exudativo o eritema multiforme flictenular, se define como una reacción adversa cutánea o toxicodermia, cualquier respuesta en la piel y las membranas mucosas además de otros órganos internos producida de forma no intencionada o indeseada tras la administración de un fármaco con fines terapéuticos, profilácticos o diagnósticos. Es una condición inflamatoria sistémica aguda que involucra la piel y mucosas en más del 30% de la superficie corporal, la cual es desencadenada en un 60% de los casos por fármacos, sobre todo por sulfonamidas, penicilinas y derivados, metronidazol, anticonvulsivos, cefalosporinas, AINES, infecciones por virus herpes simple, *Mycoplasma pneumoniae*, algunos factores genéticos predisponentes, produciendo reacción e hipersensibilidad de tipo antígeno-anticuerpo con depósito de complejos inmunes. Estudios realizados en pacientes pediátricos sugieren que cerca del 80% de los casos tienen infección del tracto respiratorio superior.¹⁻⁷

El SSJ se presenta anualmente con una frecuencia de 4.3 a 10 casos por millón de personas; 20% se trata de adolescentes, con una frecuencia general mayor en mujeres que en hombres en proporción de 2:1. La mayor parte de las erupciones producidas por los medicamentos son leves, pero el problema radica en que éstas pueden ser el inicio de reacciones severas. Se estima que uno de cada 1,000 pacientes hospitalizados sufre una reacción cutánea grave a los medicamentos. Pese a su baja frecuencia, la importancia de estas reacciones se debe a que pueden causar secuelas serias o llevar incluso a la muerte. Su mortalidad estimada está entre 5 y 40%.^{7,10}

En 1993, Bastuji-Garin y colaboradores presentaron un documento que condensa y define las diferentes subvariantes de la enfermedad del espectro de EM con base en: a) criterios morfológicos distintivos de las lesiones cutáneas, b) extensión de las lesiones, c) relación de las diferentes lesiones que presente el paciente, d) extensión de áreas denudadas. Éstas son: eritema multiforme buloso, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Stevens-Johnson con necrólisis epidérmica tóxica superpuesta, necrólisis epidérmica tóxica con manchas con o sin ampollas y necrólisis epidérmica tóxica sin manchas. Dentro de esta clasificación está la dermatosis con lesiones en diana y zonas denudadas que tienden a ser extensas y

Key words: Stevens-Johnson syndrome, erosive pluriorificialis ectodermosis.

donde predomina una necrólisis epidérmica con compromiso de hasta 10% de la superficie corporal. Consideramos que el eritema multiforme se está transformando en un Stevens-Johnson. Se suman máculas sobre las lesiones preexistentes, lesiones extensas y severas en mucosas orales, conjuntivas y genitales. Son dolorosas, evolucionan a la descamación, erosión y úlceras superficiales, complicándose con pérdida percutánea de electrólitos y líquidos, altas probabilidades de cicatrización, formación de millium, sinequias especialmente oculares, tracto gastrointestinal superior, tráquea y genitales. Debido a las extensas erosiones existe peligro de sobreinfección bacteriana. La afección se caracteriza por una súbita erupción morfológicamente variable acompañada de estomatitis y oftalmia, involucra manifestaciones cutáneas, oculares y de la mucosa oral acompañada de otras manifestaciones graves a menudo de consecuencia fatal.⁵

La enfermedad tiene un comienzo repentino, con fiebre de 39 a 40 grados C, cefalea, malestar, dolor de garganta y de boca. Muy pronto los síntomas se agravan, con pulso débil y acelerado, respiraciones rápidas, postración y dolores articulares; se desarrolla una conjuntivitis bilateral y úlceras en las córneas. Aparece una conjuntivitis catarral, purulenta e incluso pseudomembranosa. También epistaxis, rinitis y formación de costras en los orificios nasales. La cara, manos y pies sufren una erupción hemorrágica, vesiculoampollar o petequial, con inflamación de algunos o todos los orificios, boca, nariz, conjuntivas, uretra, vagina y ano. Se muestran lesiones diseminadas por el cuerpo. La vaginitis erosiva puede ser grave. No es raro que se desarrolle una neumonía; pueden existir trastornos gastrointestinales asociados; estos pacientes están realmente en extrema gravedad, y pueden sufrir además artritis, convulsiones, coma, arritmias cardíacas y pericarditis. Son frecuentes, por otra parte, la miositis, la hepatopatía y la sepsis. El síndrome de Stevens-Johnson es una enfermedad inflamatoria aguda que incluye lesiones en la piel, membranas y mucosas, pudiendo involucrar conjuntiva ocular, mucosa nasal, vaginal, uretral y perianal; en las manifestaciones más graves se afecta el tracto respiratorio con lesión del epitelio traqueobronquial que pone en peligro la vida. La presentación inicial del SST y la NET puede ser una erupción morbiliforme, aunque es difícil predecir cuándo estas erupciones evolucionarán a una reacción cutánea severa. Algunas manifestaciones en piel más orientadoras y síntomas sistémicos acompañantes se señalan, entre ellos necrosis de piel,

máculas eritematosas violáceas, erosiones, edema facial, tumefacción de la lengua, dolor, fiebre alta, adenomegalias, artralgias o artritis, respiración superficial, sibilancias, hipotensión. También deben tenerse en cuenta datos de laboratorio como eosinofilia mayor a 1,000/mm³, linfocitosis con linfocitos atípicos y alteraciones de la función hepática. Aun cuando la presencia de estos signos nos indica el comienzo de SSJ o NET, generalmente es imposible hacer *a priori* la distinción entre ambas entidades, ya que la principal característica que las diferencia es la extensión final del desprendimiento epidérmico. El SSJ y la NET se incluyen dentro de las erupciones ampollares severas. Se caracterizan por la presencia de erosiones mucosas y necrosis epidérmica. Típicamente comienzan de una a tres semanas del inicio del tratamiento y ocurren más rápidamente en caso de reexposición al medicamento involucrado; las lesiones mucosas o cutáneas generalmente están presentes en más de dos sitios y con frecuencia son precedidas en uno a tres días por fiebre, odinofagia, tos e irritación ocular no explicables por una enfermedad infecciosa.^{2,3,7,9,11}

La erupción cutánea comienza como máculas eritematosas poco definidas, con un centro purpúrico oscuro que tienden a confluir. Estas lesiones no tienen las tres zonas típicas de las lesiones en diana; generalmente son de forma irregular y varían en tamaño. Al inicio tienen una distribución sistémica en la cara y parte superior del tronco, áreas que suelen ser las más gravemente afectadas. Sobre las máculas, antes de la confluencia pueden aparecer vesículas que luego conforman grandes ampollas, con contenido claro o hemorrágico, irregular y flácido, que se rompen produciendo extensas áreas denudadas.¹¹

El dolor está presente y puede ser leve o severo, en piel o mucosa donde hay lesiones. Sobre las zonas lesionadas la suave fricción de la piel es suficiente para provocar el descoloramiento de la epidermis, lo que se denomina signo de Nikolski, dejando un fondo rojo o erosivo. El proceso lesional alcanza mayor gravedad próximo al cuarto día, aunque a veces ocurre en pocas horas, mostrando zonas extensas de epidermis necrótica. Cuando el cuadro clínico está presente en su máxima expresión es similar al del gran quemado. Las lesiones mucosas incluyen erosiones y costras dolorosas en cualquier superficie. Pueden comprometerse el tubo digestivo, la tráquea, los bronquios, el tracto urinario y las conjuntivas.^{6,7,11}

La estomatitis y la mucositis llevan a la disminución de las ingestas, la malnutrición y la deshidratación. La uretritis determina micción dolorosa y puede llevar a retención urinaria. Aparece fotofobia por el compromiso conjuntival y alteraciones respiratorias cuando las lesiones involucran la tráquea y los bronquios. Como ocurre en el gran quemado, también se ven las consecuencias sistémicas del daño extenso de la piel. No es raro que se desarrolle una neumonía. Pueden existir trastornos gastrointestinales asociados. Estos pacientes están en una situación de extrema gravedad, y pueden sufrir, además, artritis, con-

vulsiones, coma, arritmias cardíacas y pericarditis. Son frecuentes, por otra parte, la miositis, hepatopatías y sepsis generalizadas.^{7,11}

El objetivo del estudio es determinar la frecuencia, sexo, edad, medicamentos o patologías asociadas, tipo de lesiones y complicaciones del síndrome de Stevens-Johnson en pacientes ingresados en el Hospital para el Niño del Instituto Materno Infantil, durante el periodo comprendido del 1 de enero de 2006 al 31 de diciembre de 2009.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo, retrospectivo, transversal. Los datos se obtuvieron de los expedientes clínicos con diagnóstico de síndrome de Stevens-Johnson proporcionados por el archivo del Hospital para el Niño, durante el periodo comprendido del 1 de enero de 2006 al 31 de diciembre de 2009. Los datos se analizaron con estadística descriptiva y porcentajes utilizando el programa PSS de Windows versión 10.

RESULTADOS

Se encontraron doce expedientes con diagnóstico clínico de síndrome de Stevens-Johnson en el periodo comprendido. Durante éste, se contabilizó un total de 387,997 pacientes que ingresaron al Servicio de Urgencias del Hospital para el Niño; de éstos, 5,314 (1.36%) tenían afección dermatológica. El síndrome de Stevens-Johnson representó el 0.22% del grupo con afección dermatológica y sólo el 0.003% del total de los pacientes ingresados en Urgencias.

La distribución por género fue similar, 6 (50%) femenino y 6 (50%) masculino. La edad promedio fue de 42 semanas (con un primer cuartil de 31 semanas y un tercer cuartil de 78 semanas).

Las patologías asociadas fueron faringoamigdalitis en 7 casos (58%), epilepsia parcial sintomática en 2 (16%), déficit de atención, gastroenteritis, rinofaringitis en 1 caso cada una. Un paciente presentaba faringoamigdalitis más epilepsia.

Los medicamentos asociados fueron el paracetamol en 5 (41%), la carbamacepina en 3 (25%), la lamotrigina en 2 (16%), penicilina en 2 (16%), ciprofloxacina 1 (8%), metronidazol 1 (8%), cefuroxima 1 (8%), ibuprofeno 1 (8%), amoxicilina 1 (8%), cefadroxilo 1 (8%) y naproxeno 1 (8%). El antecedente de uso de antiinflamatorios no esteroides fue positivo en 8 pacientes (66%). Antecedente de uso de penicilinas en 9 pacientes (75%) y uso previo de céfalosporinas en 10 pacientes (83%). Antecedente de terapia con anticomiales en 5 (42%).

Sólo un paciente evolucionó desfavorablemente requiriendo apoyo con ventilación mecánica (8%), el resto (91%) tuvieron una evolución satisfactoria. Nueve de los pacientes (75%) no presentaron complicaciones, tres (25%) tuvieron bacteriemia y en uno de ellos se asoció úlcera corneal.

La estancia hospitalaria promedio fue de 11.03 ± 4.89 días, con un rango de 7 a 22 días.

Dentro de las manifestaciones clínicas la fiebre estuvo presente en 10 (83%) pacientes, afección ocular en 10 (83%), mucositis no ocular en 10 (83%), eritema en los 12 (100%), vesículas/ampollas en 11 (91%), y ningún paciente presentó descamación.

Dentro de los síntomas generales 6 (50%) presentaron malestar general, astenia en 3 (25%), hiporexia en 3 (25%).

Los estudios de laboratorio fueron normales en todos los pacientes.

Seis pacientes (50%) egresaron del Servicio de Infectología Escolar, 5 (42%) de Medicina Interna, y 1 (8%) de Urgencias.

El manejo incluyó medidas generales y antimicóticos en 8 pacientes (66%), esteroides y medidas generales en 2 (16%) y medidas generales, esteroides y antimicóticos en 2 (16%).

DISCUSIÓN

El síndrome de Stevens-Johnson es un cuadro de hiper-sensibilidad severa que afecta piel y mucosas de manera abrupta, comprometiendo el estado general del paciente con fiebre elevada, postración, cefalea, odinofagia, mialgias, artralgias, además de lesiones cutáneas con eritema, vesículas y mucositis.

Este estudio revela características encontradas en 12 pacientes con dicho diagnóstico en 4 años. Siete pacientes (58.3%) tuvieron cuadro infeccioso de tracto respiratorio superior previo al ingreso al Servicio de Urgencias, con fiebre en 83%, malestar general en 50%, antecedentes de ingesta de AINES en 66%, tomando anticomiciales para patología neurológica 42%, antecedente de ingesta de penicilina 25% y de cefalosporinas 16%. El cuadro clínico se manifestó con eritema en el 100% de los casos, vesículas/ampollas en 91%, mucositis en 83%, y afección ocular en 83%.

Los estudios de laboratorio de rutina mostraron parámetros normales en 100% de los casos. Se manejó con medidas generales y en algunos casos se agregó un antimicótico y esteroide. El número de días estancia hospitalaria fue menor a los 20. En algunos pacientes se documentó bacteriemia y úlcera corneal como complicación. Dos pacientes presentaron infección agregada por *Candida albicans* y un paciente por *Enterobacter absuriae*. Sólo un paciente requirió ventilación mecánica, sin embargo no se reportó mortalidad.

El síndrome de Stevens-Johnson, aunque infrecuente en niños, es un padecimiento que generalmente ingresa por el Servicio de Urgencias debido a su aparición brusca y gravedad. En Canadá, en un periodo de 10 años se documentaron 61 casos; en Nueva Orleans, Estados Unidos, 12 pacientes en 10 años; en Bordeaux, Francia, 77 casos en 24 años, y en Taiwán 30 casos en 8 años, todos

en hospitales pediátricos. En México, el Hospital Infantil de México «Federico Gómez» reportó en 2007 13 pacientes a lo largo de 10 años. En el Hospital para el Niño del IMIEM encontramos 12 casos en 4 años.

Observamos que en nuestra población infantil las causas más relacionadas son cuadros infecciosos de vías respiratorias superiores y el uso de fármacos como AINES y anticomiciales, y en menor asociación los antibióticos. En un reporte de Taiwan, la infección representó 84.2% de la etiología, siendo más frecuente *Mycoplasma pneumoniae* (42.1%), fármacos (carbamacepina) en India (44%). Turquía reporta en niños el uso de fenobarbital y carbamacepina en 71.4%, penicilina y cefalexina en 21.4%.

Los reportes mundiales consensan el uso de medidas generales y esteroides sistémicos o inmunoglobulinas con resultados alentadores.

Las complicaciones más frecuentes son las oculares (18.8% ojos secos según estudio de Taiwan), incluso 63% con complicaciones oculares tardías (Francia), desequilibrio hidroelectrolítico (13.9%) e insuficiencia cardiaca (6.9% en Pakistán). Las más severas, aunque raras, son la bronquiolitis obliterante, insuficiencia renal, ampollas con grandes erosiones esofágicas, sepsis en 1.9% (Japón).

A pesar de lo aparatoso del cuadro cutáneo-mucoso y el manejo intrahospitalario similar a un quemado, la mortalidad sigue siendo baja (0-12%). En nuestro estudio no hubo defunciones. En Canadá falleció 1 (1.63%) de 61 casos en 10 años.

Aun cuando no existen factores pronósticos para el desarrollo de la enfermedad (sólo la asociación de infecciones y medicamentos), existe una gran inquietud por encontrar una asociación genética racial. Por ejemplo, en Japón se asoció a HLA-B*1508 con SSJ y halopurinol, no así para anticomiciales. Los tailandeses encontraron asociación de HLA-B 1502 con cuadros de SSJ asociado a uso de carbamacepina y fenitoína. Quizá éste sea el futuro de los trabajos de investigación multicéntricos.

Obviamente hay que recomendar a los familiares de nuestros pacientes que no repitan la ingesta de medicamentos sospechosos.

Esperamos que este trabajo sirva de referencia para futuras generaciones de médicos y enfermeras que laboran en el Hospital para el Niño del IMIEM. No se contaba con documentación al respecto y el diagnóstico y manejo multidisciplinario oportuno conlleva a menos días de estancia y complicaciones, así como a mantener un récord de mortalidad nula.

BIBLIOGRAFÍA

1. Malet A, Casajuna I, Huguet J. Estudios inmunológicos *in vitro* en las toxicodermias. *Piel* 1992; 7: 36-38.
2. Arenas. Dermatología, atlas, diagnóstico y tratamiento. McGraw-Hill-Interamericana 2^a ed. 1996: 49-53.
3. Alonzo L, López LDC. Diagnóstico diferencial de reacciones medicamentosas adversas. *Rev Cent Dermatol Pascua* 2000; 9: 120-125.

4. Cork. Drug induced hypersensitivity syndrome and toxic epidermal necrolysis. Treatment with N-acetylcysteine. *Br J Dermatol* 1997; 136: 645-646.
5. Rappersberger K, Foedinger D. Treatment of erythema multiforme, Stevens-Johnson Syndrome, and toxic epidermal necrolysis. *Dermatologic Therapy* 2002; 15: 397-408.
6. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau JC. SCAR Study Group. Severe Cutaneous Adverse Reactions. Correlations between clinical patterns and causes of erythe, a multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1019-24.
7. Breathnach SM. Adverse cutaneous reactions to drugs. *Clin Med* 2002; 2: 15-19.
8. Aburto C, Torres R, Caro A, Salinas E. Síndrome de Stevens-Johnson asociado a infección por *Mycoplasma pneumoniae* y virus herpes. *Folia Dermatol Perú* 2005; 16: 81-84.
9. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000; 136: 323-7.
10. Crosi A, Borges SG, Estévez FC. Reacciones adversas medicamentosas graves: síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica. *Rev Med Uruguay* 2004; 20: 172-177.
11. Petersen KM. Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. *Pediatric Pharmacotherapy*. 1998. En <http://www.healthsystem.virginia.edu/internet/pediatrics/pharma-news/NOV98.PDF>.

Correspondencia:

Dr. Antonio David Pérez Elizondo
E-mail: apederma@yahoo.com.mx