



Farmacia Hospitalaria

ISSN: 1130-6343

farmhosp@grupoaulamedica.com

Sociedad Española de Farmacia

Hospitalaria

España

Fernández Arenas, O.; López Lunar, E.; Gutiérrez García, M.; Hidalgo Correas, F.J.;
García Díaz, B.

Síndrome de Stevens-Johnson inducido por levofloxacino

Farmacia Hospitalaria, vol. 36, núm. 1, 2012, pp. 53-55

Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Madrid, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=365961347010>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

Síndrome de Stevens-Johnson inducido por levofloxacino

Levofloxacin-related Stevens-Johnson syndrome

Sr. Director:

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) es una reacción de hipersensibilidad de tipo antígeno-anticuerpo con depósito de inmunocomplejos que afecta a la piel, a las mucosas¹ y, ocasionalmente, a algunos órganos internos. Se caracteriza por un desarrollo súbito y progresivo de un exantema plemórfico con vesículas en la piel y en las mucosas. En un 60% de los casos se presenta en respuesta a fármacos, infecciones o por factores genéticos. Los fármacos más comúnmente implicados son los antibióticos beta-lactámicos (penicilinas y cefalosporinas), no beta-lactámicos (clindamicina, sulfonamidas, rifampicina y tetraciclinas), anticonvulsivantes, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antidiabéticos orales y allopurinol. Entre las infecciones que pueden desencadenar el SSJ pueden mencionarse las debidas a virus del herpes simplex y a *Mycoplasma spp*².

La etiología más frecuente del SSJ es el uso de antibióticos. En la literatura médica se describen varios casos asociados a la administración de quinolonas (reacción adversa recogida en la ficha técnica)^{3,4}.

Describimos el caso de una paciente que desarrolló SSJ con hipersensibilidad tardía al tratamiento con levofloxacino oral.

Mujer de 84 años con antecedentes de hipertensión arterial en tratamiento farmacológico, diabetes mellitus tipo 2 en tratamiento con insulina mixtard 30 y metformina 850 mg/12 h. Episodios asmáticos con varios ingresos por agudización respiratoria y tuberculosis pulmonar de la que fue tratada hace 40 años. La paciente tiene alergias confirmadas a amoxicilina-clavulánico y a cefalosporinas, con antecedentes de una reacción cutánea ampollosa en probable relación con la toma de levofloxacino un año antes del ingreso actual.

A principios de octubre de 2008 acude a su médico de atención primaria por una infección respiratoria, quien le pauta levofloxacino oral 500 mg cada 24 h. Al día siguiente de iniciar el tratamiento presentó lesiones cutáneas que no se especificaron en el informe, por lo que se retiró el antibiótico a las 96 h, comenzando tratamiento esteroideo, sin presentar mejoría clínica cutánea.

Siete días después de la retirada del antibiótico acude al servicio de urgencias con odinofagia y empeoramiento de las lesiones cutáneas ampollosas, siendo éstas de contenido hemorrágico ocasional sobre base eritematosa y localizadas principalmente en la región malar bilateral, en ambas caras laterales y anteriores del cuello, en la región external, en la mitad superior de la espalda, en los dos tercios inferiores de ambos brazos y en la cara anterior del muslo izquierdo,

junto con lesiones cicáticas hemorrágicas sobre lengua y labios.

Los parámetros analíticos más relevantes incluyeron: creatinina 2,1 mg/dl (en mujeres el valor normal oscila entre 0,5 y 1,2 mg/dl), urea 227 mg/dl, hemoglobina 10,3 g/dl, plaquetas 200 ml/mcl y leucocitos 2,31 ml/mcl. Se realiza una biopsia del tejido cutáneo afectado que muestra la presencia de ampollas subepidérmicas con necrosis queratinocítica masiva en la epidermis suprayacente y escasa reacción inflamatoria.

Ante los hallazgos clínicos y anatomo-patológicos se diagnostica SSJ en relación con levofloxacino. Debido a la extensión de las lesiones (afectación del 15-20% de la superficie corporal) se realiza aislamiento de contacto y se inició tratamiento con metilprednisolona intravenosa (60 mg/12 h) durante 7 días y curas con sulfadiacina argéntica tópica. Ante la sospecha de posible sobreinfección bacteriana se inicia tratamiento con clindamicina intravenosa (600 mg/8 h) durante 20 días. Debido a la imposibilidad de ingesta oral, secundaria a la extensa afectación de la mucosa oral, se pautó tratamiento con nutrición parenteral total durante 6 días.

Durante la estancia hospitalaria presentó una nueva agudización respiratoria en relación con infección de vías respiratorias bajas de etiología no filiada que fue tratada con claritromicina oral 500 mg/12 h. Posteriormente la paciente desarrolló una bacteriemia por catéter central por *Staphylococcus coagulase negativo* y *Corynebacterium spp.*, iniciando tratamiento con aztreonam intravenoso (1 g/8 h) y vancomicina intravenosa (750 mg/12 h). A los pocos días, la paciente presentó una insuficiencia renal aguda ($\text{Cr} = 3,3 \text{ mg/dl}$) con hematuria y proteinuria en rango no nefrótico, por lo que se suspendió la vancomicina y se inició tigeciclina en dosis estándar, mejorando su situación clínica (con función renal normalizada), y con resolución completa de las lesiones mucocutáneas. Fue dada de alta 2 meses después del ingreso hospitalario (fig. 1).

El SSJ es una reacción mucocutánea que se caracteriza por ser autolimitada, en ocasiones recurrente, con lesiones irregulares y de distinto tamaño. Se trata de una reacción de hipersensibilidad de tipo celular cuyo mecanismo patogénico es una alteración cualitativa y cuantitativa de la citotoxicidad celular retardada, que actúa contra los queratinocitos. Puede estar desencadenada por múltiples factores como infecciones por virus (familia Herpesviridae, Adenovirus, Coxsackievirus B5), bacterias (*Mycoplasma*) u hongos, enfermedades del tejido conjuntivo, neoplasias, radioterapia, vacunas y, especialmente, por la acción de múltiples medicamentos².

Se han implicado más de 100 medicamentos en el desarrollo del SSJ que suele aparecer entre la primera y la tercera semana tras la administración del fármaco causante de dicha reacción⁵. Los fármacos más relacionados con su desarrollo son: sulfamidas, barbitúricos, hidantoínas, fenilbutazonas, carbamacepina, aminopenicilinas y allopurinol⁶. Existen varios casos publicados que implican a las quinolonas con el SSJ. Se ha observado mayor incidencia en mujeres que en hombres con relación 2:1 y en el rango de edad de 20 a 40 años.

Actualmente se considera una entidad diferente a la forma grave del eritema multiforme (EM), ligada a una reacción a fármacos y dentro del mismo grupo que la necrólisis epidérmica tóxica (NET), diferenciándose en las causas, desarrollo, localización y extensión de las lesiones cutáneas⁷. En el SSJ es característico un eritema con ampollas y erosiones en la piel (con pérdidas inferiores al 30% de la epidermis), erosiones hemorrágicas en las mucosas, fiebre y malestar general. Sin embargo, cuando existe un mayor desprendimiento de la epidermis (superior al 30% de la superficie corporal) se clasifica como una NET. Una biopsia del tejido cutáneo afectado puede ser importante para realizar un diagnóstico diferencial más preciso entre el SSJ y la NET⁸.

Las complicaciones del SSJ son similares a las del gran quemado y su severidad es proporcional a la extensión del tejido cutáneo afectado, con pérdidas masivas de fluidos por vía transepídermica con las consiguientes alteraciones electrolíticas. Las complicaciones incluyen infecciones por diferentes microorganismos (fundamentalmente *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*), edema agudo de pulmón no cardiogénico, tromboembolia pulmonar y hemorragia digestiva, con una mortalidad entre el 5-10% de los casos⁴.

La gran extensión del desprendimiento epidérmico, la edad avanzada, la azoemia elevada, la neutropenia y la afectación visceral son factores de mal pronóstico. En el caso expuesto la paciente presentó varios de estos factores, a pesar de lo cual se produjo una resolución favorable del cuadro clínico.

Este caso, siguiendo el algoritmo de Naranjo, se considera de «probable» SSJ secundario a levofloxacino, existiendo una asociación temporal entre el inicio de la terapia y la aparición de las lesiones cutáneas, así como entre la suspensión del tratamiento y la mejoría de las mismas. Por tanto, el SSJ es una reacción de tipo inmunológico asociada a diferentes etiologías que conlleva una elevada morbilidad y mortalidad, existiendo una serie de factores de riesgo que conllevan a un peor pronóstico. Al ser los fármacos una de las causas más frecuentes, es necesario registrarlas en las

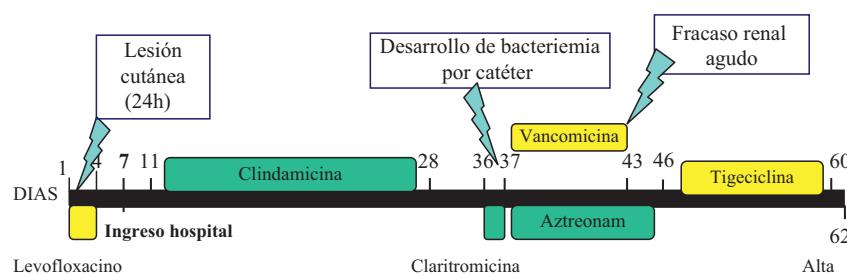


Figura 1 Esquema del tratamiento antibiótico y de las reacciones adversas.

historias clínicas, para así consultarlas y prevenir su aparición.

Esta reacción fue comunicada al Centro de Farmacovigilancia de la comunidad autónoma a través del sistema de notificación de tarjeta amarilla.

Bibliografía

1. Isik SR, Karakaya G, Erkin G, Kalyoncu AF. Multidrug-induced erythema multiforme. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17:196-8.
2. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med*. 1994;331:1272-85.
3. Schmid DA, Depta JP, Pichler WJ. T cell-mediated hypersensitivity to quinolones: mechanisms and cross-reactivity. *Clin Exp Allergy*. 2006;36:59-69.
4. Roujeau JC, Nelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Steven-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Eng J Med*. 1995;333:1600-7.
5. Karakaya G, Sahin S, Kalyounyu AF. Erythema multiforme: as a complication of allergen-specific immunotherapy. *Allergol Immunopathol*. 2001;29:276-8.
6. Mahbood A, Haroon TS. Drugs causing fixed eruptions: a study of 450 cases. *Int J Dermatol*. 1998;37:833-8.
7. Auquier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L, Correia O, Schröder W, Roujeau J. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus. Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis. Results of an international prospective study. *Arch Dermatol*. 2002;138:1019-24.
8. Mockenhaupt M, Schöpf E. Cutaneous drug reactions: Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Curr Opin Dermatol*. 1997;4:269-75.
- O. Fernández Arenas*, E. López Lunar,
M. Gutiérrez García, F.J. Hidalgo Correas y B. García Díaz
*Servicio de Farmacia, Hospital Universitario Severo Ochoa,
Leganés, Madrid, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [\(O. Fernández Arenas\).](mailto:ofarenas1980@hotmail.com)

doi:[10.1016/j.farma.2010.11.006](https://doi.org/10.1016/j.farma.2010.11.006)