

Invest. Medicoquir 2021;13 (1)

ISSN: 1995-9427, RNPS: 2162

## PRESENTACIÓN DE CASO

### *Síndrome de Stevens-Johnson secundario a dimenhidrato en edad pediátrica*

#### *Stevens-Johnson syndrome secondary to dimenhydrate in pediatric age*

Celia Muiños Martínez,<sup>I</sup> Amalia Perez Vázquez,<sup>I</sup> Karel Durán Marrero.<sup>II</sup>

I Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victoria de Girón”. La Habana. Cuba

II. Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas. La Habana. Cuba.

## RESUMEN

El síndrome de Stevens-Johnson es una enfermedad inflamatoria aguda poco frecuente y grave, originada por una reacción de hipersensibilidad, secundaria a ingesta de medicamentos o infecciones, que afecta a la piel y las mucosas produciendo lesiones características de dermatosis reactivas con presencia de vesículas y/o ampollas, causadas por apoptosis de los queratinocitos. Su asociación con dimenhidrato es infrecuente.

Se presenta el caso de una escolar de 9 años de edad, con diagnóstico clínico de síndrome de Stevens-Johnson, con manifestaciones cutáneas, oculares, genitales y de la mucosa oral, que iniciaron posterior a ingesta de dimenhidrato. Se mantuvo

con un protocolo de cuidados que incluyeron la proscripción del fármaco y el inicio de medidas farmacológicas y no farmacológicas; tras 10 días de hospitalización la paciente evoluciona satisfactoriamente sin complicaciones durante su estancia hospitalaria.

**Palabras clave:** síndrome de Stevens-Johnson; hipersensibilidad; dermatosis; dimenhidrato; medicamentos.

## **ABSTRACT**

Stevens-Johnson syndrome is a rare and serious acute inflammatory disease, caused by a hypersensitivity reaction, secondary to medication or infection intake, which affects the skin and mucous membranes, producing characteristic lesions of reactive dermatoses with the presence of vesicles and / or blisters, caused by keratinocyte apoptosis. Its association with dimenhydrate is uncommon.

The case of a 9-year-old schoolgirl is presented, with a clinical diagnosis of Stevens-Johnson syndrome, with cutaneous, ocular, genital and oral mucosal manifestations, which began after intake of dimenhydrate. It was maintained with a protocol of care that included the proscription of the drug and the beginning of pharmacological and non-pharmacological measures; After 10 days of hospitalization, the patient progresses satisfactorily without complications during her hospital stay.

**Keywords:** Stevens-Johnson syndrome; hypersensitivity; skin disease; dimenhydrate; medicines.

## **INTRODUCCIÓN**

En los últimos años se ha reconocido que las reacciones adversas a medicamentos (RAMs) causan importante morbilidad y mortalidad. Su importancia ha sido determinada en diferentes trabajos.<sup>1</sup>

En la población pediátrica este problema cobra especial importancia. Su magnitud es poco conocida.<sup>2</sup> En un metaanálisis se observó que la incidencia de RAMs en

niños hospitalizados fue 9,5% y representaron el 2% de las admisiones hospitalarias.<sup>3</sup>

Uno de los órganos diana más afectados por las RAMs es la piel. Las farmacodermias descritas como severas son el Síndrome de Stevens-Johnson (SJS), la Necrólisis Epidérmica Tóxica (TEN), el Síndrome de hipersensibilidad por fármacos (DRESS) y la Pustulosis Exantemática Aguda generalizada (AGEP), por sus siglas en inglés.<sup>4</sup>

Los antecedentes se remontan a 1922, cuando los pediatras estadounidenses Albert Mason Stevens y Frank Chambliss Johnson, mediante una publicación conjunta en el American Journal of Diseases, fueron los primeros en reportar los casos de dos niños de 7 y 8 años que se presentaron con fiebre, conjuntivitis, estomatitis erosiva y exantema generalizado; describieron este fenómeno como una dermatosis potencialmente fatal con necrosis epidérmica y de mucosas extensa, que se acompaña de afectación del estado general, asociada a una reacción de hipersensibilidad, con reacción mucocutánea severa, relacionada con la ingesta de fármacos e infecciones.<sup>5</sup>

Según el porcentaje de superficie cutánea afectada será el pronóstico y clasificación de esta dermatosis:

1. Síndrome de Stevens-Johnson, cuando afecta menos de 10 % de superficie corporal.
2. Superposición síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis epidérmica tóxica entre 10 a 30 % de la superficie corporal.
3. Necrólisis epidérmica tóxica cuando hay un despegamiento cutáneo mayor al 30 %.<sup>6</sup>

La investigación para la realización de este trabajo está justificada en la importancia que posee el hecho de que las RAMs de tipo cutáneas son las más frecuentes. A pesar de que en la mayoría de los casos son leves, en otros pueden devenir verdaderas urgencias dermatológicas potencialmente fatales. Es infrecuente la ocurrencia de síndrome de Stevens-Johnson por administración de antihistmínicos; resulta interesante el dato de que este grupo de fármacos es

usado frecuentemente en el tratamiento de la sintomatología de esta entidad. Las RAMs tienen especial sensibilidad al tratarse de pacientes pediátricos, por lo que se hace extremadamente necesaria su detección precoz así como la prevención de este tipo de eventualidad. Se presenta un caso clínico a propósito de este tema.

## **DESARROLLO**

**Presentación del caso:** Paciente escolar, femenina, de 9 años de edad, de piel blanca. Mantiene un estilo de vida saludable con una dieta balanceada. Con desarrollo físico y psicosocial sin alteraciones. Sin antecedentes patológicos personales ni familiares aparentes. Es llevada por sus familiares al Hospital Pediátrico "Juan Manuel Márquez" del municipio Marianao, provincia La Habana, Cuba, por presentar múltiples lesiones en piel.

Los padres refieren que aproximadamente 12 días antes del ingreso realizaron un viaje en carretera y luego de administrarle a la niña una tableta de dimenhidrato 50 mg para evitar el vértigo provocado por el transporte, notan la aparición de una lesión en región mandibular izquierda que describen como una "mancha" rosada pruriginosa, sin referir otras alteraciones. La lesión desaparece y tras ocho días, en el viaje de regreso, vuelven a administrarle la misma dosis de dicho fármaco, y refieren la aparición de múltiples lesiones generalizadas, de color rosado, pruriginosas, similares a la que presentó anteriormente en área mandibular, pero de mayor tamaño. Es llevada al área de salud más cercana y se le administra epinefrina con hidrocortisona vía endovenosa, sin lograr mejoría del cuadro.

Al día siguiente las lesiones se tornan de coloración violácea y comienzan a aparecer vesículas y ampollas en los sitios de lesión y en mucosa oral, con fisuras en los labios. Se le indica tratamiento con difenhidramina y prednisona vía oral. Al cabo de tres días presenta febrícula de 37.5 °Celsius y los padres, sin presenciar mejoría con dicho tratamiento y sí un notable empeoramiento del estado general y de las lesiones, que aparecieron también en área genital y márgenes del ano, deciden llevarla al cuerpo de guardia del hospital pediátrico, donde al constatar el estado de la paciente, se ingresa para estudio y tratamiento.

Los hallazgos positivos al examen físico fueron la existencia de lesiones papulo-maculares eritematosas asimétricas diseminadas, que ocupaban aproximadamente el 9,5% de superficie corporal, más acentuadas en tronco (fig. 1 y 2), vulva y región perianal, de color violáceo, pruriginosas, con presencia de flictenas mayormente en porción superoanterior del tronco (fig.3) y porción superior izquierda del cuello alcanzando la región mandibular y de fisuras y pequeñas úlceras en los labios, mucosa oral y lengua, orofaringe enrojecida, así como hiperemia conjuntival. Las lesiones eran dolorosas al tacto y se produjo separación epidérmica al hacer presión en el borde lateral de las de tipo ampollosa (signo de Nikolsky)<sup>4</sup>, calientes, con prurito generalizado. Temperatura 37.5 °C, frecuencias cardíaca y respiratoria en un minuto de 123 latidos y 21 respiraciones respectivamente.



Figura 1. Lesiones maculares en tronco. Vista anterior.



Figura 2. Lesiones maculares en tronco. Vista posterior.



Figura 3. Lesiones ampollares en porción superoanterior derecha del tronco.

Los exámenes complementarios realizados incluyeron hemograma completo, leucograma, serología VDRL y VIH, parcial de orina, pruebas hemoquímicas de función hepática, pancreática y renal, exudado nasofaríngeo; no mostraron alteraciones, salvo un ligero incremento de los leucocitos ( $11,2 \times 10^9/L$ ).

Se diagnostica como un síndrome de Stevens-Johnson. Se proscribió la administración de dimenhidrato, se aisló a la paciente y se inició el manejo con fluidoterapia de mantenimiento y reposición, limpieza de lesiones con suero fisiológico sin realizar debridación, sin cubrir heridas, enjuagues bucales ozonizados para las aftas en cavidad oral y medidas de soporte. Se inició tratamiento con ciproheptadina 4 mg cada ocho horas vía oral. Se evaluó por cinco días la escala Scortende factores pronósticos de la necrólisis epidérmica tóxica<sup>7</sup> (tabla 1), la cual no varió de 1 en ese tiempo, por lo que se determinó que no era necesario el ingreso en unidad de cuidados intensivos. Al cabo de 10 días de hospitalización y monitoreo, la paciente muestra respuesta satisfactoria al tratamiento, con buen estado general, se evidencian lesiones dérmicas en proceso

de granulación, mucosas limpias; buena entrada de aire bilateral, neurológicamente íntegra; analítica de control muestra normalidad en reactantes de fase aguda y normalización de los valores del leucograma. Es valorada por oftalmología y se determinó la ausencia de secuelas. Por lo que se decide dar de alta.

Tabla 1. Escala Scorten\* (puntuación de necrosis epidérmica tóxica).

<b>Criterios</b>	<b>Puntos</b>
Edad > 40 años de edad	1
Frecuencia cardíaca > 120 latidos por minuto	1
Diagnóstico de malignidad	1
Desprendimiento epidérmico > 10% de la superficie corporal	1
Nitrógeno ureico en sangre > 28 mg/dL	1
Glucosa > 252 mg/dL (> 14 mmol/L)	1
Bicarbonato < 20 mEq/L	1

<b>Puntuación total</b>	<b>Tasa de mortalidad</b>
0 -	3.2%
2	12.2%
3	35.5%
4	58%, 3%
>5	90.0%

Fuente: elaboración propia \*adaptado de Estrella-Alonso A, et al. Toxic epidermal necrolysis: a paradigm of critical illness. Rev Bras TerIntensiva. 2017;29(4):499-508.<sup>7</sup>

Se excluyeron otros diagnósticos teniendo en cuenta el interrogatorio, la clínica de la paciente y los resultados de la analítica: quemaduras, eritema multiforme, exantemas virales, síndrome de shock tóxico, eritrodermia exfoliativa.



## DISCUSIÓN

El síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), también conocido como ectodermosis erosiva, *pluriorificialiso* eritema polimorfo mayor, es una dermatosis aguda grave poco frecuente, que incluye devastadores trastornos de hipersensibilidad que causan muerte celular epidérmica y puede afectar todas las superficies epidérmicas y mucosas.<sup>4</sup> Puede comprometer la vida del paciente, de pronóstico reservado. Se caracteriza por malestar general, estomatitis, conjuntivitis purulenta y lesiones vesiculoampollares diseminadas en toda la superficie corporal. Se desencadena por infecciones virales o bacterianas y principalmente por medicamentos.<sup>8</sup> Es más frecuente en mujeres en proporción de 2:1, y la mortalidad varía del 1 al 40% de los casos, con un promedio de 15%.<sup>9</sup>

Su fisiopatogeniase ha citado como una respuesta inmunológica anormal de algunos individuos a ciertos medicamentos, que provoca una reacción de hipersensibilidad tipo IV, la cual está mediada por células en las que los linfocitos T CD8+ y CD4+ liberan mediadores citotóxicos teniendo como consecuencia la muerte celular programada de los queratinocitos.<sup>10, 11</sup>

Entre las causas se señalan fármacos, con mayor frecuencia los anticonvulsivos, penicilina, sulfonamidas, trimetoprimisulfametoxazol, nitrofurantoina, metotrexato, teofilina, quinolonas, tiacetazona, psicofármacos pero también sustancias químicas, infecciones virales de tipo herpes e infecciones bacterianas.<sup>8, 12.</sup>

El dimenhidrato es un antiemético, antihistamínico que compite con la histamina por los receptores H-1 presentes en las células efectoras, usado fundamentalmente para el manejo del vértigo periférico, prevención y tratamiento de náusea y/o vómito. Está constituido 1:1 de difenhidramina, etanolamina y 8-cloroteofilina, desencadena una reacción de hipersensibilidad tipo IV – C, lo que conlleva toxicidad directa y se produce necrosis celular e inducción de la expresión de proteínas promotoras de la apoptosis de los queratinocitos. A pesar de ser muy poco frecuente se encontró reportada en la literatura la asociación de SSJ al uso de este medicamento.<sup>13</sup>

Está descrito su inicio de manera súbita un cuadro agudo febril, postración, malestar general, cefalalgia, dolor de garganta y articular, taquipnea y taquicardia. Entre uno y 14 días posterior al pródromo de la enfermedad aparecen lesiones eritematosas que posteriormente evolucionan a ampollas con áreas de necrosis epidérmica. Algunas lesiones permanecen como máculas y otras forman vesículas, la mayoría permanecen individuales con poca tendencia confluir. Cuando se presenta pérdida del epitelio, tiende a la formación de costra sobre todo en labios. La vaginitis y balanitis son erosivas, y puede haber uretritis.<sup>8</sup>

Puede haber convulsiones, arritmias, pericarditis, miosis, hepatopatías y septicemia, que llevan al coma y la muerte. Como complicaciones se observan infecciones cutáneas, septicemia por gramnegativos y bronconeumonía. Puede provocar hematuria y elementos de daño renal.<sup>9</sup>

Aún cuando el diagnóstico del cuadro es clínico, se puede confirmar con biopsia cutánea que puede arrojar los siguientes hallazgos histopatológicos: en epidermis hay edema, espongirosis, y formación de vesículas y ampollas subepidérmicas que contienen fibrina, polimorfonucleares y eosinófilos. En la parte superficial de la dermis hay edema, vasodilatación e infiltrados inflamatorios peri-vasculares con extravasación de eritrocitos.<sup>8</sup>

En este caso, la expresión clínica de la paciente se presentó de forma similar a la descrita ampliamente en la literatura, lo que permitió un diagnóstico clínico oportuno en una fase temprana del cuadro; gracias a esto se iniciaron las medidas de soporte farmacológicas y no farmacológicas, lográndose una evolución satisfactoria de la paciente. La escala de Scortten permitió evaluar la mortalidad de la paciente, más se debería considerar la modificación de la misma para la población pediátrica, ya que algunos artículos sugieren mayor sensibilidad en mayores de 40 años; además, se recomienda hacer uso de la escala por cinco días, así como en el caso de esta paciente que nos indicó que no se necesitaba intervenir en unidad de terapia intensiva.<sup>6, 14</sup>

El dimenhidrato, reportado en casos previos como causa desencadenante del SSJ, <sup>13</sup> se consideró como el agente desencadenante del cuadro en esta paciente, teniendo en cuenta el interrogatorio a los familiares y la toxicidad potencial del fármaco.

La frecuente aparición de afecciones cutáneas como expresión de RAMs justifica la pertinencia de este trabajo, por la ocurrencia de este síndrome raro y pocas veces relacionado etiológicamente con el fármaco que lo desencadenó.

**Conclusiones:** El SSJ puede producirse por administración de fármacos antihistamínicos. Es importante realizar un diagnóstico temprano y suspender lo más pronto posible el fármaco causante. La intervención del paciente en unidad de cuidados intensivos no siempre es necesaria en estos casos para lograr una buena evolución y respuesta satisfactoria al tratamiento. Deben identificarse los marcadores de severidad para monitorizar la evolución e iniciar el tratamiento de soporte y específico que permita la detención, curación y prevención de las complicaciones y secuelas de la enfermedad.

Se recomienda la modificación de la escala Scorten para edad pediátrica, así como valorar la elaboración de una guía práctica clínica de manejo de síndrome de Stevens-Johnson, porque a pesar de tener una escasa incidencia, es elevada su mortalidad.

**Conflicto de intereses:** los autores no presentan conflicto de intereses en la realización de este trabajo.

**Consentimiento informado:** dado por la madre y tutora legal de la paciente.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients. *JAMA* [Internet] 1998 Apr 15 [citado 2019 Dic 19]; 279: 1200-5.
2. Telechea Héctor, Speranza Noelia, Giachetto Gustavo, Pírez María Catalina. Síndrome de Stevens Johnson: una enfermedad habitualmente producida por medicamentos. *Arch Pediatr Urug.* [Internet] 2008 Sep [citado 2020 Feb 01]; 79(3): 229-234
3. Impicciatore P, Choonara I, Clarkson A, Provasi D, Pandolfini C, Bonati M. Incidence of adverse drug reactions in paediatric in/out-patients: a systematic review and metaanalysis of prospective studies. *Br J Clin Pharmacol* [Internet] 2001 Jul [citado 2020 Feb 01 ]; 52: 77-83
4. Alvarado et al. Reporte de un caso clínico y revisión: Síndrome de Stevens Johnson por uso de Lamotrigina. *Pediátr Panamá* [Internet] 2018 [citado 2019 Dic 19]; 47 (3): 29-36
5. Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia: report of two cases in children. *Am J Dis Child.* [Internet] 1922 [citado 2020 Feb 01]; 24: 526-533.
6. Paredes P, et al. (2018) Síndrome de Stevens-Johnson en edad pediátrica. *Revista científica INSPILIP* [Internet] [citado 2019 Dic 19] Volumen. (2), Número 1, Guayaquil, Ecuador
7. Estrella-Alonso A, et al. Toxic epidermal necrolysis: a paradigm of critical illness. *Rev Bras Ter Intensiva.* [Internet] 2017 [citado 2020 Feb 01]; 29(4): 499-508.
8. Acajábón, Mónica Vanessa Vasquez. Médico y Cirujano. Tesis doctoral. Diss. Universidad de San Carlos de Guatemala, 2015 [Internet. Citado 2019 Dic 19]
9. Arenas R. Dermatitis reaccionaes. En: Arenas R. Atlas dermatología, diagnóstico y tratamiento. 3 ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana; 2005: p. 59-62 [Internet. Citado 2020 Feb 01]
10. Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, Harr T. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis.

*ClinRevAllergyImmunol. [Internet] 2018 [citado 2020 Feb 01]; 54(1): 147-176*

11. *Bonilla-Rojas J, Hernández-Cabeza A, Villasís-Keever MA, Serret-Montoya J, Cárdenas-Navarrete R. Síndrome de Stevens-Johnson en pediatría, reporte de un caso por el uso de antiepilépticos. RevMexPediatr[Internet] 2018 [citado 2019 Dic 19]; 85(6):226-229.*
12. *Mockenhaupt M, et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. J Invest Dermatol. [Internet] 2008 Jan [citado 2020 Feb 01];128(1):35-44.Epub 2007 Sep 6.*
13. *Palencia, B. Angélica, et al. "Dimenhidrato como causa de síndrome de Stevens-Johnson". Acta Médica Colombiana, vol. 41, no. 3 S1, 2016, p.96. Gale AcademicOneFile, [Internet. Accessed 2019 Dec 19].*
14. *Machin, Y. (2015). Complicaciones oftalmológicas tardías del síndrome de Stevens- Johnson. Presentación de caso. Revista Habanera de Ciencias Médicas [Internet. Citado 2020 Feb 01];13(4):580-585. Recuperado de <http://scielo.sld.cu/pdf/rhcm/v13n4/rhcm09414.pdf>*

**Recibido:** 23 de agosto de 2020

**Aceptado:** 12 de octubre de 2020

Celia Muiños Martínez. Universidad de Ciencias Médicas de La Habana. Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas "Victoria de Girón". La Habana. Cuba. Correo electrónico: [mmartinezcelia@gmail.com](mailto:mmartinezcelia@gmail.com)

