



Síndrome de Stevens-Johnson por fluconazol. Informe de caso

Stevens-Johnson syndrome due to fluconazole. Case report

Brayan Crespo-Mederos^{1*} <https://orcid.org/0000-0003-1492-8478>

Ricardo Álvarez-Valdés¹ <https://orcid.org/0009-0009-4297-8916>

Alain Pérez-Álvarez² <https://orcid.org/0000-0002-1527-910X>

Dionis Ruiz-Reyes³ <https://orcid.org/0000-0003-3061-1892>

¹Facultad de Ciencias Médicas Artemisa. Policlínico Docente “Manuel González Díaz”, Bahía Honda. Artemisa, Cuba.

²Facultad de Ciencias Médicas de Artemisa. Artemisa, Cuba.

³Universidad de Ciencias Médicas de Villa Clara. Villa Clara, Cuba.

* Autor para la correspondencia: e-mail: brayancrespo@nauta.cu

Recibido: 29/01/2023

Aceptado: 28/05/2023

RESUMEN

Introducción: en varias ocasiones las lesiones mucocutáneas sugieren el comienzo de un estado grave y morbosos.

Presentación del caso: paciente masculino de 25 años de edad con antecedentes de ser fumador de 10 cigarrillos diarios aproximadamente. Acude a cuerpo de guardia por presentar lesiones orales, dolor de garganta y febrícula de 37,6 °C, desde más o menos tres días atrás. El paciente fue valorado por otorrinolaringología y dermatología; el resultado fue el diagnóstico presuntivo de candidiasis orofaríngea. Se indicó tratamiento con fluconazol de 150 mg y nistatina de 1,5 g en crema. Pasadas 72 horas acude a urgencias por presentar disfagia, tos con expectoración



mucopurulenta, disnea y malestar general, vómitos, diarrea, náuseas, prurito, lesiones vesiculares y pápuloeritematosas diseminadas por todo el cuerpo. Se comenzaron las medidas generales de soporte, se administró el tratamiento según el protocolo para el síndrome de Stevens-Johnson. El paciente evolucionó satisfactoriamente.

Conclusiones: con el antecedente de tratamiento con fluconazol y las lesiones en la piel y mucosas, se realizó el diagnóstico y se indicó el tratamiento rápido y oportuno del síndrome Stevens-Johnson grave, con remisión total en el caso presentado.

Palabras clave: candidiasis; fluconazol; síndrome de Stevens-Johnson.

ABSTRACT

Introduction: on several occasions mucocutaneous lesions suggest the beginning of a serious and morbid condition.

Case presentation: a 25-year-old male patient with a history of smoking approximately 10 cigarettes a day came to the emergency room with oral lesions, sore throat and a low-grade fever of 37.6 °C, which had been going on for approximately three days. The patient was evaluated by otorhinolaryngology and dermatology; the result was a presumptive diagnosis of oropharyngeal candidiasis. Treatment with 150 mg fluconazole and 1.5 g nystatin cream was indicated. After 72 hours, the patient went to the emergency room with dysphagia, cough with mucopurulent expectoration, dyspnea and general malaise, vomiting, diarrhea, nausea, itching, and vesicular and papuloerythematous lesions spread throughout the body. General support measures were started and treatment was administered according to the protocol for Stevens-Johnson syndrome. The patient's progress was satisfactory.

Conclusions: with the history of treatment with fluconazole and the lesions on the skin and mucous membranes, the diagnosis was made and prompt and timely treatment of severe Stevens-Johnson syndrome was indicated with complete remission in the case presented.

Keywords: candidiasis; fluconazole; Stevens-Johnson syndrome.

INTRODUCCIÓN

Las urgencias en dermatología son escasas, pero si no son tratadas de forma inmediata pueden poner en peligro la vida del paciente y llevar a la muerte. Entre las urgencias dermatológicas



más frecuentes están: el angioedema hereditario o adquirido, la urticaria, la piel escaldada por estafilococos, enfermedades ampollosas auto-inmunitarias, la necrolisis epidérmica tóxica y el síndrome de Stevens-Johnson.⁽¹⁾

El síndrome de Stevens-Johnson fue descrito por primera vez en 1922, por los pediatras Albert Mason Stevens y Frank Chambliss Johnson, en la ciudad de Nueva York, en dos niños en quienes la enfermedad fue condicionada por infección.⁽¹⁾ El síndrome de Stevens-Johnson y la necrolisis epidérmica tóxica, son parte de un espectro de reacciones adversas cutáneas epidermolíticas severas.^(2,3)

La mortalidad asociada del síndrome de Stevens-Johnson es de un 5 % y su diagnóstico es clínico, aunque en algunos casos dudosos, se puede realizar biopsia de piel. Si el desprendimiento cutáneo es menor al 10% se considera síndrome de Stevens-Johnson, si es mayor de un 30% se interpreta como una necrolisis epidérmica tóxica y si es entre el 10 y el 30% corresponde a un síndrome de superposición al síndrome de Stevens-Johnson.⁽²⁾

Existen síntomas y signos de mal pronóstico que hacen sospechar de un síndrome de Stevens-Johnson, entre ellos se encuentran la hipotensión, disnea, fiebre, dolor cutáneo, presencia de ampollas, signo de Niklosky positivo (desprendimiento cutáneo al frotar la piel en zona perilesional), edema y hemorragia de mucosa oral.⁽²⁾

En varias ocasiones las lesiones mucocutáneas sugieren el comienzo de un estado grave y morbo. Se hará referencia, mediante una presentación de caso, a un síndrome muy particular que se desencadena de forma rápida y progresiva, llega a su máxima expresión y provoca un grado mayor de epidermolisis.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 25 años de edad con antecedentes de salud aparente, fumador de aproximadamente 10 cigarrillos diarios. Acude al cuerpo de guardia por presentar lesiones orales, dolor de garganta y febrícula de 37,6 °C, desde más o menos tres días atrás. Es valorado por otorrinolaringología y dermatología con un diagnóstico empírico de una probable candidiasis orofaríngea, por lo que se indicó tratamiento con fluconazol y nistatina de 1.5 g en crema. Pasadas 72 horas, acude a urgencias tras presentar disfagia, tos con expectoración



mucopurulenta, disnea y malestar general, vómitos, diarrea, náuseas, prurito, lesiones vesiculares y pápuloeritematosas diseminadas en todo el cuerpo.

El examen físico evidenció fiebre de 39,5 °C, piel y mucosas normo-coloreadas, con lesiones pápuloeritematosas y vesiculares sangrantes y dolorosas en la cara, comisura labial, cavidad oral, extremidades superiores e inferiores, tronco anterior, abdomen y genitales. Lengua y úvula edematosas; infección conjuntival exudativa, edema palpebral, fotofobia, sialorrea y signo de Nikolsky positivo.

Asimismo, se encontró murmullo vesicular disminuido, sibilancia en ambos campos pulmonares, frecuencia respiratoria de 23 rpm, SpO₂ de 85%, ruidos cardíacos rítmicos de tono e intensidad disminuidos, frecuencia cardíaca de 110 lpm, pulsos periféricos débiles y presión arterial de 130/80 mmHg. El resto del examen físico mostró resultados normales.

Se indicó hemograma con diferencial y eritrosedimentación, hemocultivo, glicemia, serología y VIH, urocultivo, perfil renal, radiografía de tórax, toma de muestras y cultivo de las secreciones y valoración dermatológica, otorrinolaringológica y oftalmológica. Tras su ingreso se le diagnosticó como un síndrome de Stevens-Johnson que, posteriormente, con el incremento de las manifestaciones dermatológicas, evolucionó a una necrosis epidérmica tóxica inducida por fluconazol.

La química sanguínea dio como resultados hemoglobina en 120 g/L, leucocitosis de $11.3 \times 10^9/L$, polimorfonucleares de 0.70, linfocitos de 0.35, eritrosedimentación de 27 mm/h, creatinina 1.5 mg/dL, glicemia 95 mg/dL. Serologías y VIH negativos. La radiografía de tórax reveló signos inflamatorios en ambos campos pulmonares. Las tomas de muestras y el urocultivo reportaron como resultado *Candida albicans*. Los demás exámenes complementarios se mantuvieron en los parámetros normales.

Se procedió a medidas generales de soporte, intubación orotraqueal, oxigenoterapia, analgesia, hidratación parenteral con solución salina al 0,9 %, monitorización cardiorrespiratoria, aislamiento. Se suspendió el tratamiento antimicótico con fluconazol y se administró nistatina en suspensión oral cuatro veces al día durante 14 días. Se indicó dexametasona (8 mg/2ml cada 24 horas), difenhidramina (20 mg/2ml vía intravenosa), vancomicina por vía intravenosa diluida en 100ml de solución salina al 0,9% a pasar una hora, inmunoglobulina intravenosa 2g/Kg/día, ranitidina 50 mg diluidos en 20 ml, administración lenta cada 12h, bromuro de ipratropio 30 µg, cuatro veces al día como profilaxis de enfermedades que comprometan la vía aérea. Además, se indicó la limpieza de las lesiones con suero fisiológico, así como fomentos



para las conjuntivas y dos gotas de gentamicina de 0,3% en ambos ojos cada 4h. Con el tratamiento adecuado se logró la remisión parcial de las lesiones cutáneo-mucosas tras dos semanas de tratamiento.

DISCUSIÓN

La literatura es poco clara sobre la fisiopatología del síndrome de Stevens-Johnson y su interacción con los medicamentos, si se hace referencia a una respuesta celular citotóxica dependiente de fármacos contra las células epidérmicas, que incluye la apoptosis de los queratinocitos como resultado de la expresión de FasL (CD95L) mediada por Fas.⁽⁴⁾

Se ha sugerido la existencia de una reacción inmune dirigida contra los metabolitos reactivos residuales de los fármacos, producidos en exceso, o que no fueron eficientemente desintoxicados y eliminados, mecanismo que podría estar determinado genéticamente en cada individuo; esta teoría está sustentada en la variabilidad farmacogenética individual, asociada a reacciones adversas específicas a los medicamentos.^(5,6)

Los medicamentos más frecuentemente implicados son los antibióticos (sulfonamidas, amino penicilinas, cefalosporinas, quinolonas), anticonvulsivantes, antiinflamatorios no esteroideos de tipo oxicam, alopurinol y antifúngicos de tipo imidazol (fluconazol), como ocurre en este paciente.

No obstante, se ha descrito asociación del síndrome de Stevens-Johnson y la necrolisis epidérmica tóxica, con cuadros infecciosos entre los cuales está la infección por virus como el herpes simple, herpes zoster, echovirus, Epstein-Barr, citomegalovirus, poliovirus; infecciones bacterianas como *Mycoplasma pneumoniae* y *yersinias*. En nuestro caso el paciente presentó *Candida albicans* responsable de las infecciones por candidiasis, la cual no se considera una causa directa del síndrome de Stevens-Johnson y la necrolisis epidérmica tóxica.

La mayoría de los casos tiene un pródromo diferenciado de enfermedad inflamatoria de vías altas, con fiebre, tos, rinitis, dolor de garganta, cefalea, así como vómitos, diarreas y malestar general. Afecta las mucosas oral, conjuntival, nasal, gastrointestinal, anal y genital. La estomatitis se manifiesta por vesículas en labios, lengua, carrillos, velo del paladar y faringe, y deja ulceraciones hemorrágicas y pseudomembranas. Se observa dificultad para deglutir y salivación abundante.⁽⁶⁾



El diagnóstico puede hacerse habitualmente por las características clínicas, de este tipo de lesiones distintivas, que van desde máculas en diana, hasta ampollas flácidas con tendencia a hemorragia y necrosis y comprometen por lo menos dos mucosas. En la evolución presentan coloración púrpura en el centro y formación de flictenas que reflejan la necrosis de la epidermis, la cual se separa de la dermis al proporcionarle una leve fricción (signo de Nikolsky).⁽⁷⁾ El proceso alcanza su mayor gravedad próximo al cuarto día, aunque a veces ocurre en pocas horas y muestra zonas extensas de epidermis necrótica.⁽⁸⁾ El cuadro puede progresar rápidamente, por lo que es fundamental detectar y suspender el agente causal de inmediato. La sobreinfección y el desequilibrio electrolítico pueden llevar a la muerte en 5% de los casos de síndrome de Stevens-Johnson y en 30% de los casos de necrólisis epidérmica tóxica.⁽⁹⁾

No existe un tratamiento específico para el síndrome de Stevens-Johnson.⁽⁶⁾ El abordaje primario de estos pacientes consiste en un tratamiento de soporte con un correcto aporte de líquidos y electrolitos, monitorización de la producción de orina y apoyo nutricional. En pacientes que no puedan ser alimentados por vía oral, se utilizará una sonda nasogástrica y control de la temperatura corporal por medios físicos, además del tratamiento de las infecciones y otras complicaciones que se puedan presentar.

En relación con el tratamiento tópico de las lesiones, debe realizarse la curación con soluciones de cloruro de sodio isotónicas, posteriormente se cubren con vaselina en los sitios de presión hasta su reepitelización.^(5,6,10,11) Los glucocorticoides sólo deben usarse en pacientes seleccionados con dermatosis grave o que pongan en peligro la vida.

Los corticoesteroides sistémicos en cursos cortos, se recomiendan para modificar la extensión del proceso inflamatorio, aunque este uso es controvertido, ya que prolonga el tiempo de cicatrización y favorece la aparición de infecciones y sangrado gastrointestinal.⁽⁸⁾ El mecanismo de beneficio de la inmunoglobulina intravenosa en el síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, se atribuye a su capacidad para disminuir el número de células NK y la liberación de granzima B, así como a su antagonismo de la apoptosis de queratinocitos mediada por el ligando Fas. Se ha comprobado en algunos estudios su buena tolerancia y bajo potencial tóxico, sin embargo, hasta la fecha, su uso es controversial, debido a que estudios recientes no han podido evidenciar un efecto favorable en la sobrevida de los pacientes.^(6,12)

En nuestro caso se empleó dexametasona, un potente glucocorticoide, cuya potencia es de unas 20 o 30 veces la de la hidrocortisona y entre cuatro y siete veces mayor que la prednisona, con un tiempo de vida media relativamente largo de entre 36 y 54h; en conjunto con



inmunoglobulina intravenosa en dosis altas de 2g/kg/día como inmunomoduladores, para alcanzar el beneficio de disminuir la aparición de efectos adversos y la mortalidad.

CONCLUSIONES

En el presente caso el paciente tenía antecedentes de tratamiento con fluconazol, antifúngico de tipo imidazol, que puede inducir a una reacción inmune contra los metabolitos reactivos residuales de los fármacos. Las manifestaciones de lesiones distintivas, que van desde máculas en diana, hasta ampollas flácidas con tendencia a hemorragia y necrosis, que comprometen por lo menos dos mucosas, son características de este grave síndrome. La suspensión del medicamento como agente desencadenante y el tratamiento para eliminar el agente infeccioso y el de soporte oportuno, son aspectos importantes para la remisión del síndrome.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barbosa-Moreno L, Salas-Alanís J, Ocampo-Garza J, Ocampo-Candiani J. Urgencias dermatológicas. Dermatol Rev. Mex [Internet]. 2015 [citado 28 Feb 2021];59(1):26-38. Disponible en: https://www.researchgate.net/profile/Julio-Salas-Alanis/publication/282824597_Dermatologic_emergencias/links/564a81a808ae9cd9c826c9da/Dermatologic-emergencias.pdf
2. Sandoval-Osses M. Reacción adversa a medicamentos. Síndrome de stevens-johnson. En: Sandoval-Osses M. Manual del Interno de Medicina. Dermatología [Internet]. 2ed. Santiago de Chile: Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile; 2019 [citado 28 Feb 2021]. Disponible en: <https://medicina.uc.cl/wp-content/uploads/2020/01/Manual-Dermatologia-2019.pdf>
3. Chávez-López DD, Maya-Bautista DK, Gálvez-Martínez RE, González-Molina A. Síndrome de Stevens Johnson-necrólisis epidérmica tóxica. An Med Asoc Med Hosp ABC [Internet]. 2022 [citado 29 Ene 2023];67(2):137-41. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2022/bc222h.pdf>
4. Lerch M, Mainetti C, Beretta-Piccoli BT, Harr T. Current Perspectives on Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. Clin Rev Allergy Immunol.2018;54:147-176.



5. Molina-Ávila I, Pimentel-Solá JM, Cordero-Torres K, Jorge S, Morales-Espinosa R. Síndrome de Stevens-Johnson inducido por Ampicilina. Reporte de un caso. *Applied Sciences in Dentistry* [Internet]. 2021 [citado 29 Ene 2023];1(1). Disponible en: <https://ieya.uv.cl/index.php/asid/article/download/2577/2706>
6. Gutiérrez-Atanes E, Daza-Vergara J, O'Farril-Hastié V. Síndrome de Stevens Johnson. *Folia Dermatol Cubana* [Internet]. 2022 [citado 29 Ene 2023];15(3):e284. Disponible en: <https://revfcd.sld.cu/index.php/fdc/article/download/284/318>
7. Schneck J, Fagot JP, Sekula P, Sassolas B, Roujeau JC, Mockenhaupt M. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: A retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR Study. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. Ene 2008 [citado 29 Ene 2023];58(1):33-40. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0190962207013266?via%3Dihub>
8. Quiñones-Hernández J, Chávez-Viamontes JA, Bernárdez-Hernández O. Síndrome de Stevens-Johnson: presentación de un caso. *AMC* [Internet]. Jun 2011 [citado 29 Ene 2023];15(3):576-84. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v15n3/amc140311.pdf>
9. Goldman L, Ausiello DA, Schafer AI. *Goldman-Cecil. Tratado de medicina interna*. Filadelfia: Elsevier Health Sciences; 2021.
10. Guzmán RA. *Dermatología: atlas, diagnóstico y tratamiento*. Mexico: McGraw-Hill Interamericana; 2019.
11. Bologna JL, Schaffer JV, Cerroni L. *Dermatología*. Filadelfia: Elsevier Health Sciences; 2018.
12. Williner ME, Inza M, Valente E, Kurpis M, Lascano A Ruiz. Necrólisis epidérmica tóxica inducida por claritromicina con buena respuesta a inmunoglobulina intravenosa y ciclosporina. Reporte de un caso. *Rev. argent. Dermatol* [Internet]. Jun 2021 [citado 29 Ene 2023];102(2):31-40. Disponible en: <https://www.scielo.org.ar/pdf/rad/v102n2/1851-300X-rad-102-02-31.pdf>

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores



ECIMED
EDITORIAL CIENCIAS MÉDICAS



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

Brayan Crespo-Mederos: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, visualización y redacción del borrador original.

Ricardo Álvarez-Valdés: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, validación, redacción, revisión y edición.

Alain Pérez-Álvarez: análisis formal, investigación, recursos, redacción, revisión y edición.

Dionis Ruiz-Reyes: análisis formal, investigación, recursos, redacción, revisión y edición.

Financiación

Policlínico Docente “Manuel González Díaz”, Bahía Honda. Artemisa, Cuba.

