

SÍNDROMES DE HOMBRE ROJO Y STEVENS-JOHNSON: REPORTE DE CASO AL PROGRAMA DE FARMACOVIGILANCIA DISTRITAL¹

RED MAN AND STEVENS-JOHNSON SYNDROMES: CASE REPORT TO THE DISTRICT PHARMACOVIGILANCE PROGRAM

SÍNDROME DE HOMEM VERMELHO E STEVENS-JOHNSON: REPORTE DE CASO NO PROGRAMA DE FARMACO-VIGILÂNCIA DISTRITAL EM BOGOTÁ

² Julián Sánchez Castillo

Resumen

Se presenta el caso de una paciente de 56 años que requirió el uso de los antibióticos vancomina, amikacina y meropenem, y que, después de su administración, presentó el síndrome de hombre rojo y el síndrome de Stevens-Johnson. Fue reportado al Programa Distrital de Farmacovigilancia de Bogotá como una sospecha de reacción adversa a medicamentos. Los dos eventos se clasifican como de tipo B, de causalidad probable. No encontramos reportes en la literatura científica de la ocurrencia de ambos eventos en el mismo paciente.

Palabras clave: síndrome del hombre rojo, síndrome de Stevens-Johnson, vancomina, amikacina, meropenem.

Abstract

A case of Stevens-Johnson and red man' syndromes is described in a 56 years old woman that received a combined therapy with Amikacin, vancomycin and meropenem. The case was reported to the Bogota's District Pharmacovigilance programme as an adverse reaction to the vancomycin according to previous reports. Such events were classified as type B (idiosyncratic and usually unrelated to the drug's known pharmacology). According to the review of the scientific evidence this is the first report where both adverse reactions (Stevens-Johnson and red man' syndromes) were presented.

Key words: Stevens-Johnson syndrome, Red man syndrome, vancomycin, amikacin, meropenem.

Resumo

Este artigo apresenta o caso raro de uma paciente de 56 anos de idade que foi prescrita com antibióticos vancomina, amikacina e meropenem e que, depois da administração deles, apresentou o Síndrome do Homem Vermelho e o Síndrome de Stevens-Johnson. Este caso foi reportado no Programa Distrital de Farmaco-vigilância em Bogotá como caso suspeito de reação adversa aos medicamentos. Os dois eventos são classificados como sendo de tipo B, de causalidade provável, porém a literatura científica não da conta da ocorrência dos dois eventos no mesmo paciente.

Palavras Chave: Síndrome de homem vermelho, Síndrome de Stevens-Johnson, vancomina, amikacina, meropenem.

Recibido el 30/06/2016 Aprobado el 01/11/2016

1. Artículo de reporte de caso

2. MD, MSc Farmacología, Programa Distrital de Farmacovigilancia, Hospital de Usaquén, Bogotá, D.C., Colombia, julian.sanchez@hospitalusaquen.gov.co.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de hombre rojo es una reacción secundaria a un medicamento que se caracteriza por enrojecimiento de la parte superior del cuerpo, prurito, sensación de ardor y, ocasionalmente, hipotensión. También, puede presentarse dolor en el pecho y espasmos musculares. Este síndrome probablemente está relacionado con la liberación de histamina, con la velocidad de infusión del medicamento o con ambas. Se ha informado que su incidencia puede ser tan alta como de 50 %. Los antihistamínicos pueden mejorar la reacción. La administración de vancomicina, ciprofloxacina, anfotericina B, rifampicina y teicoplanina son algunas de sus causas (1).

El síndrome de Stevens-Johnson fue descrito originalmente por von Hebra en 1866 y luego, en 1922, por Stevens y Johnson. Su característica fundamental es una lesión cutánea papular eritematosa en diana, que se extiende periféricamente, desarrollando una vesícula central. También, se pueden presentar lesiones en ojos, boca, genitales, ano, recto y uretra. Puede evolucionar a una necrólisis epidérmica tóxica cuando las lesiones cutáneas se tornan necróticas, dolorosas, con pérdida de la epidermis y aparición de flictenas, y se extienden a gran parte de la superficie corporal; además, puede comprometer funciones vitales del individuo, como el equilibrio hidroelectrolítico, la función renal y la agudeza visual, además de producir un estado hipercatabólico y riesgo potencial de sepsis. Su causa se relaciona con hipersensibilidad a variados factores precipitantes: infecciones por virus, hongos o bacterias, enfermedades del tejido conjuntivo, neoplasias malignas, radioterapia, vacunas, múltiples medicamentos (más de cien) y algunos factores genéticos predisponentes. La causa infecciosa es más común por virus de herpes simple y por micoplasma. Los medicamentos son el agente causal más frecuente en 60 % de los casos, entre los que se encuentran las sulfonamidas, el trimetoprim-sulfametoxazol, la carbamazepina, la fenilbutazona, el piroxicam, el alopurinol y las aminopenicilinas (2-4).

Vancomicina

Es un glucopéptido tricíclico derivado de *Streptomyces orientalis* frecuentemente usado en infecciones por estafilococos resistentes a la metililina, *Streptococcus pneumoniae* y *Corynebacterium jeikeium*, causantes de infecciones en la piel o endocarditis. Se recomiendan concentraciones no mayores de 5 mg/ml y no exceder los 10 mg/minuto en adultos. En pacientes con función renal normal, la dosis intravenosa usual

para adultos es de 30 mg/kg/día cada 8 a 12 horas. En los pacientes con insuficiencia renal y en los de edad avanzada, la dosis es aproximadamente de 15 mg/kg. (5-6)

La vida media de la vancomicina es de casi 6 horas, 30% se une a concentraciones plasmáticas. En las primeras 24 horas, el 75 % de una dosis se excreta por filtración glomerular. La depuración renal y sistémica total de vancomicina puede estar reducida en personas de edad avanzada. Su unión a las proteínas plasmáticas es del 55 %. No pasa con facilidad al líquido cefalorraquídeo a través de las meninges normales, pero sí pasa cuando existe inflamación meníngea. (5-6)

Sus indicaciones principales son: infecciones graves causadas por cepas sensibles de estafilococos resistentes a la metililina; en casos de alergia a la penicilina; infecciones por estafilococos resistentes a la metililina (con pruebas de sensibilidad); endocarditis estafilocócica, e infecciones por estafilococos como septicemia, infecciones óseas, de las vías respiratorias inferiores, de la piel y de tejidos blandos. Puede prescribirse sola o en combinación con un aminoglucósido, como en la endocarditis por enterococos. (5-6)

Entre las reacciones adversas, se describen anafilaxia, hipotensión, sibilancias, disnea, urticaria y prurito. En raras ocasiones, se presentan nefrotoxicidad con incremento de la creatinina sérica, neutropenia, vértigos, mareos y acúfenos. Su administración rápida mediante venoclisis puede causar rubefacción de la parte superior del cuerpo, conocida como síndrome de hombre rojo. (5-7)

El uso prolongado de vancomicina puede producir crecimiento excesivo de microorganismos no sensibles. En pacientes con disfunción renal, deben practicarse determinaciones seriadas de la función renal y seguir de cerca la posología, para reducir el riesgo de nefrotoxicidad. Puede presentarse tromboflebitis, que se evita administrando el fármaco diluido y en forma lenta. Debe administrarse en una solución diluida. La ototoxicidad se produce en pacientes que reciben dosis excesivas. (5-6)

La asociación de vancomicina y agentes anestésicos ha producido eritemas y reacciones histaminoides y anafilactoides. El uso concomitante con otros medicamentos que pueden producir efectos neurotóxicos o nefrotóxicos (anfotericina B, aminoglucósidos, bacitracina, polimixina B, colistina y cisplatino) requiere el seguimiento cuidadoso del paciente. (7)

Amikacina

Es un antibiótico bactericida del grupo de los aminoglucósidos, que actúa fundamentalmente sobre bacterias Gram negativas. Su mecanismo de acción consiste en unirse a la subunidad 30S de los ribosomas, para inducir una lectura errónea del código genético. Al igual que los otros aminoglucósidos, es una molécula grande cargada positivamente, por lo que no se absorbe por la mucosa gastrointestinal ni atraviesa con facilidad la barrera hematoencefálica. Es absorbida con rapidez después de la administración intramuscular y alrededor de 91 % se excreta sin modificarse por vía urinaria, siempre que la función renal sea normal. Su eliminación se produce en dos horas. Es útil contra infecciones causadas por bacterias Gram negativas, incluyendo *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Proteus* (indolpositivos e indolnegativos), *Providencia sp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.* y *Acinetobacter spp.* (8-9)

En cuanto a la dosificación en pacientes con función renal normal, la dosis diaria usual es 10-15 mg/kg. La duración total del tratamiento no debe exceder los 7 a 10 días. En insuficiencia renal terminal, la vida media de la amikacina puede aumentar hasta 20 veces; por lo tanto, se debe disminuir la dosis o alargar el intervalo entre las dosis. Se administra intravenosa en infusión lenta (30 a 60 minutos) o en bolo lento. (8-9)

Las reacciones adversas descritas son: neurotoxicidad, ototoxicidad, nefrotoxicidad, erupción cutánea, fiebre, cefalea, parestesias, temblor, náuseas, vómitos, eosinofilia, artralgia, anemia e hipotensión. En caso de sobredosis, el fármaco puede removerse mediante hemodiálisis (9).

La ototoxicidad de los aminoglucósidos se potencia con la vancomicina, el cisplatino y los diuréticos de asa; y la nefrotoxicidad, con la vancomicina, el cisplatino y la anfotericina B. Los diuréticos de asa aumentan la nefrotoxicidad de los aminoglucósidos. Los aminoglucósidos potencian los efectos de los relajantes musculares periféricos, tanto de los antagonistas competitivos como de los no competitivos. El efecto bloqueador muscular de los aminoglucósidos se potencia mutuamente con otros medicamentos como la clindamicina (9-10).

Meropenem

Es un antibacteriano de la familia de los carbapenémicos, con mayor estabilidad frente a la mayor parte de las beta-lactamasas. No requiere su uso concomitante con cilastatina porque no es sensible a la dipeptidasa renal. El meropenem inhibe la síntesis de la pared

celular y requiere que los microorganismos se encuentren en etapa de crecimiento para poder actuar. Su espectro de acción incluye enterobacterias, *Haemophilus influenzae*, *P. aeruginosa* y otras *Pseudomonas*; es menos activo contra estafilococos y enterococos. Estos microorganismos están presentes en infecciones de las vías respiratorias inferiores, urinarias, intraabdominales, ginecológicas, y de la piel y sus anexos, y en meningitis y septicemia (11-12).

Posee una vida media de eliminación de 1 hora después de la administración intravenosa. El meropenem se excreta por filtración glomerular y por secreción tubular activa, de modo que de 60 a 70 % de la dosis se elimina por el riñón en forma de fármaco inalterado. La dosis debe ajustarse cuando hay disfunción renal, pero no en insuficiencia hepática (11-12).

En los adultos, se administran 1,5 a 6 g diarios por vía intravenosa, divididos en tres aplicaciones que pueden ser en bolo (en cinco minutos) o en infusión lenta (en 15 a 30 minutos). En los adultos con una depuración de creatinina menor de 51 ml/minuto, debe ajustarse la dosis, así: con una depuración entre 26 y 50 ml/minuto, 500 mg cada 12 horas; con una entre 10 y 25 ml/minuto, 250 mg cada 12 horas, y con una menor de 10 ml/minuto, 250 mg cada 24 horas. (11-12).

Las reacciones adversas descritas son: diarrea, erupción cutánea (síndrome de Stevens-Johnson), náuseas, vómitos, flebitis, prurito, reacción en el sitio de la inyección, parestesia, cefalea, trombocitopenia, eosinofilia, alteraciones de las enzimas hepáticas (13).

PRESENTACIÓN DEL CASO

Se presenta el caso de una mujer de 56 años con enfermedad renal crónica, con terapia de reemplazo renal tres días a la semana, que presentó bacteriemia asociada a un dispositivo intravascular. Se inició tratamiento antibiótico el 14 de octubre del 2015 con 500 mg de vancomicina y 280 mg de amikacina, el cual produjo una reacción alérgica, diagnosticada como síndrome de hombre rojo. Se cambió el tratamiento a meropenem. Aun así, presentó eritema morbiliforme con lesiones por rascado en la cara y los miembros superiores, afectación de mucosas con compromiso oral, edema en los miembros inferiores, con lesiones en el tronco y la cara, que se diagnosticó como síndrome de Stevens-Johnson. La paciente presentaba otras alteraciones patológicas, como desequilibrio hidroelectrolítico y trombosis de la fístula braquio-basílica derecha. Falleció nueve días después de iniciada la antibioticoterapia.

El caso fue reportado al Programa Distrital de Farmacovigilancia de Bogotá como una sospecha de reacción adversa a medicamentos.

DISCUSIÓN

El caso presentado corresponde a un evento adverso que la Organización Mundial de la Salud (OMS) define como: “Cualquier episodio médico desafortunado que puede presentarse durante el tratamiento con un medicamento, pero que no tiene relación causal necesaria con ese tratamiento. Aunque se observa coincidencia en el tiempo, no se sospecha que exista relación causal”. El evento adverso se reportó al programa de Farmacovigilancia Distrital mediante el correspondiente formato, lo que confirma el compromiso de los profesionales de la salud por el bienestar de los pacientes y el uso de medicamentos seguros dentro de los ambientes hospitalarios.

Después del reporte, se analizó el caso dentro del programa de farmacovigilancia distrital y el evento se clasificó como una reacción adversa a medicamento, definida por la OMS como: “reacción nociva y no deseada que se presenta tras la administración de un fármaco, a dosis utilizadas habitualmente en la especie humana, para prevenir, diagnosticar o tratar una enfermedad, o para modificar cualquier función biológica”. Se concluyó que el síndrome de hombre rojo y el de Stevens-Johnson presentados por la paciente obedieron al uso de un medicamento administrado en las dosis recomendadas en la literatura científica para una bacteriemia: vancomicina, 500 mg cada 6 horas; amikacina, 15 mg/kg diarios (divididos cada 8 horas), y meropenem, 500 mg cada 8 horas (5-13).

Con el algoritmo de Karch y Lasagna o el algoritmo de la OMS (14-15), se establece la causalidad; con ambos, la reacción adversa se clasificó como “probable” para el síndrome de hombre rojo y el síndrome de Stevens-Johnson, ya que se cumplió con los cinco criterios establecidos (tabla 1).

Tanto el síndrome de hombre rojo como el síndrome de Stevens-Johnson se clasifican como reacciones adversas de tipo B (*bizarre*) raras o extrañas, las cuales se describen como reacciones adversas: “No dependientes de la dosis, pueden producirse aun con dosis subterapéuticas y son más graves que las anteriores. Incluyen las reacciones idiosincrásicas, debidas a las características específicas del paciente con un componente genético, y a las reacciones alérgicas o de hipersensibilidad con un componente inmunológico; son reacciones imprevisibles, y la farmacovigilancia es de vital importancia para su conocimiento. Son reacciones cualitativamente anormales, muy heterogéneas en sus manifestaciones y que solo aparecen en determinadas personas.” (16).

También, se clasifican como evento graves, que por definición son aquellos que: “producen la muerte, amenazan la vida del paciente, producen incapacidad permanente o sustancial, requieren hospitalización o prolongan el tiempo de hospitalización, o producen anomalías congénitas o procesos malignos.” (16).

CONCLUSIONES

Se describen dos reacciones adversas de tipo B a medicamentos, de causalidad probable, el síndrome de hombre rojo y el síndrome de Stevens-Johnson, en una misma paciente. Son eventos graves, sobre los cuales no existen reportes sobre su aparición simultánea en un mismo paciente, por eso, la importancia del presente reporte.

El reporte de este tipo de eventos por parte de los profesionales de la salud, así como de la comunidad en general, permite considerar que puede presentarse más de una reacción adversa a medicamentos en el mismo paciente en un corto lapso de tiempo y que, en la práctica clínica, es importante hacer pruebas de sensibilidad en casos específicos, que permitan un uso más seguro de los medicamentos.

Criterio	Definida	Probable	Posible	Condicional
Secuencia temporal	Sí	Sí	Sí	Sí
Reacción conocida al fármaco	Sí	Sí	Sí	No
Presencia de una explicación alternativa para la reacción	No	No	Sí	No
Mejora al retirar el medicamento.	Sí	Sí	Sí o no	Sí o no
Reaparece al introducirlo.	Sí	No aplica	No aplica	No aplica

Tabla 1. Algoritmo de Karch y Lasagna (15)

CONFLICTOS DE INTERÉS

El autor no reporta conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. Sivagnanam S. and Deleu D. Commentary Red man syndrome. *Crit Care*. 2003;7: 119-20. Disponible en: <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc1871>
2. Chantaphakul H, Sanon T, Klaewsongkram J. Clinical characteristics and treatment outcome of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Exp Ther Med*. 2015;10:519-24. doi:10.3892/etm.2015.2549.
3. González A, Sánchez M, García Y. Reacciones adversas a medicamentos: síndrome de Stevens-Johnson. *inFÁRMate*. 2007;2:2.
4. Wanat KA, Milan J, Anadkat M, Klekotka PA. Seasonal variation of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis associated with trimethoprim-sulfamethoxazole. *J Am Acad Dermatol*. 2009; 60:589-94.
5. Polk RE, Israel D, Wang J, Venitz J, Miller J, Stotka J. Vancomycin skin tests and prediction of "red man syndrome" in healthy volunteers. *Antimicrob Agents and Chemother*. 1993; 37:2139-43.
6. Gutiérrez S, Repetto M. Episodios adversos a medicamentos, detectados en dos servicios de internación pediátrica del Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Arch Pediatr Urug*. 2004; 75:307-15.
7. Brunton L, Chabner B, Knollmann B. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 11e. McGraw-Hill Education. 2007; pp: 1193-1195.
8. PR vademécum. Vancomicina. Fecha de consulta: 9 de Diciembre 2016. Disponible en: http://co.prvademedecum.com/drogas.php?droga=vancomicina&query_submit2=
9. INVIMA. Vancomicina. Fecha de consulta: 17 de marzo de 2016. Disponible en: http://farmacovigilancia.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
10. Brunton L, Chabner B, Knollmann B. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 11e. McGraw-Hill Education. 2007; pp: 1155-1168.
11. PR vademécum. Amikacina. Fecha de consulta: 9 de Diciembre 2016. Disponible en: http://co.prvademedecum.com/productos.php?producto=amikacina&query_submit6=
12. INVIMA. Amikacina. Fecha de consulta: 17 de marzo de 2016. Disponible en: http://farmacovigilancia.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
13. Brunton L, Chabner B, Knollmann B. Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics, 11e. McGraw-Hill Education. 2007; pp: 1150-1151.
14. PR vademécum. Meropenem. Fecha de consulta: 9 de Diciembre 2016. Disponible en: http://co.prvademedecum.com/drogas.php?droga=meropenem&query_submit2=
15. INVIMA. Meropenem. Fecha de consulta: 17 de marzo de 2016. Disponible en: http://farmacovigilancia.invima.gov.co:8082/Consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp
16. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assessment. Fecha de consulta: 9 de diciembre de 2016. Disponible en: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/WHOcausality_assessment.pdf?ua=1
17. Karch FE, Lasagna L. Toward the operational identification of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 247-54.
18. Secretaría Distrital de Salud pública. Fundamentos de farmacovigilancia. Bases para la implementación y el fortalecimiento de programas institucionales de farmacovigilancia. Fecha de consulta: 19 de septiembre de 2014. Disponible en: <http://biblioteca.saludcapital.gov.co/ambiental/index.shtml?apc=w1e1---&x=6174>

