

# Síndrome DRESS durante tratamiento antituberculoso

## Antituberculous drug-induced Dress syndrome

Federico Elguera-Falcón<sup>1</sup> y Marcela Juárez-García<sup>1</sup>

### RESUMEN

Se presenta el caso de un varón de 26 años que cursa con erupción cutánea toracoabdominal, eosinofilia, linfocitosis atípica, hepatoesplenomegalia y compromiso de la función hepática, secundario al inicio de terapia antituberculosa. El paciente evoluciona favorablemente con la suspensión de las drogas antituberculosas y el uso de antihistamínicos y corticoides.

**PALABRAS CLAVES.** Tuberculosis, reacción adversa a medicamentos, hipersensibilidad síndrome DRESS.

### ABSTRACT

During tuberculosis therapy, a 26 year-old male patient developed rash on chest and abdomen, eosinophilia, atypical lymphocytosis, liver and spleen enlargement and severe liver dysfunction. After tuberculosis therapy withdrawal and the treatment with antihistamines and steroids, the patient showed total improvement.

**KEY WORDS.** Tuberculosis, adverse drug reaction, hypersensitivity syndrome.

### INTRODUCCIÓN

El síndrome DRESS (por sus siglas en inglés, *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*), es un complejo clínico caracterizado por fiebre, eosinofilia, linfadenomegalias y compromiso sistémico secundario al uso de uno o varios fármacos en dosis terapéuticas, clasificándose dentro de las reacciones adversas severas a medicamentos y cuyo pronóstico se basa en el reconocimiento temprano del fármaco causal, la

suspensión inmediata del mismo y la instauración de medidas de soporte vital, que garantizarán la sobrevivencia de los pacientes.

### PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón de 26 años, natural de Lima y procedente de Huacho, con seis semanas de enfermedad, caracterizada por dolor pleurítico en hemitórax derecho, fiebre (38,5°C), tos seca y debilidad generalizada. Cuatro semanas antes del ingreso se añadió disnea a moderados esfuerzos, por lo que acudió al hospital de Huacho y fue diagnosticado de tuberculosis (TB) pleural basado en radiografía de tórax (Figura 1) y examen del líquido pleural que fue de tipo exudativo con test de adenosin-deaminasa (ADA) positivo. Se inició tratamiento antituberculoso esquema 1: isoniazida (INH) + rifampicina (RFP) + pirazinamida (PZA) + etambutol (ETB).

Luego de cuatro semanas de tratamiento, el paciente presentó una erupción pruriginosa en el dorso y en el abdomen, por lo que se suspendió el tratamiento. Se agregó ictericia y dolor en el hipocondrio derecho. La erupción se generalizó y había perdido seis kilogramos

1. Médico internista, Servicio de Medicina Interna Pabellón 4-II, Hospital Nacional Arzobispo Loayza.



de peso, por lo que el paciente fue transferido al Hospital Nacional Arzobispo Loayza.

Al examen: presión arterial, 120 /90 mmHg; frecuencia cardiaca, 105/min; frecuencia respiratoria, 24/min; temperatura, 38,5 °C. Presentaba facies edematosa, erupción morbiliforme, confluyente por partes y de distribución centrifuga, a predominio del dorso y abdomen (Figuras 2 y 3) e ictericia de piel y mucosas; edema blando en miembros inferiores y manos. Tórax: vibraciones disminuidas, matidez y disminución del murmullo en el tercio inferior del hemitórax derecho. Abdomen distendido, ruidos hidroaéreos presentes, doloroso a la palpación superficial y profunda en hipocondrio derecho y epigastrio; hígado a 6 cm por debajo de reborde costal derecho y bazo palpable.

En los exámenes auxiliares al ingreso y durante evolución se evidenció leucocitosis persistente, eosinofilia marcada (llegando hasta 6 400/mm<sup>3</sup>), y linfocitosis con linfocitos atípicos. Las pruebas de función hepática al ingreso mostraron un tiempo de protrombina de 60 segundos con INR 5,04; bilirrubina total, 11,5 mg/dL; bilirrubina directa, 9,36 mg/dL y las actividades de transaminasas séricas por encima de 1 400 U/mL. Posteriormente, hubo normalización del tiempo de protrombina y del INR y una disminución de los niveles de bilirrubina y transaminasas. La función renal fue normal.

Estudio ecográfico abdominal (13/6/11): hígado de 16 cm, de bordes uniformes y parénquima homogéneo. Bazo de 13 cm, homogéneo. No líquido libre. Derrame pleural de 500 mL; órganos pélvicos normales.

Estudio ecográfico abdominal de control (20/6/11): hígado de volumen normal y parénquima discretamente heterogéneo. Bazo normal. Líquido pleural 150 mL.

El paciente inició tratamiento con hidratación parenteral, corticoides inicialmente por vía endovenosa, seguidos de prednisona, 50 mg/kg, fexofenadina, 180 mg/d, y ranitidina, 300 mg/d. La evolución fue francamente favorable, al segundo día de hospitalización cayó la fiebre y al tercer día desapareció el dolor abdominal con disminución progresiva de la ictericia.

El paciente continuó con corticoides y dos meses más tarde, habiendo normalizado todas las pruebas, los neumólogos decidieron iniciar un esquema terapéutico diferente con levofloxacino y etambutol. El paciente presentó un erupción morbiliforme, por lo que se suspendió todo medicamento. Para este entonces, el derrame pleural había desaparecido y se optó por observar al paciente.



Figura 1. Radiografía de tórax (6 de mayo de 2011).

## DISCUSIÓN

La Organización Mundial de la Salud define una reacción adversa a medicamento (RAM) como “cualquier reacción nociva no intencionada que aparece a dosis normalmente usadas en el ser humano para profilaxis, diagnóstico o tratamiento o para modificar funciones fisiológicas”.<sup>(1)</sup>

Se describe compromiso dérmico en 25% a 30% de los casos de RAM y la frecuencia entre pacientes hospitalizados varía de 2% a 15%.<sup>(2,3)</sup>

En un estudio realizado en el Instituto Especializado de Salud del Niño de 2786 pacientes hospitalizados en el Servicio de Dermatología, 48 correspondieron a reacciones adversas cutáneas a medicamentos (RACM); de ellas 63% fueron por urticaria y 12%, por el síndrome DRESS.<sup>(2)</sup> Las RACM son un riesgo constante en quienes reciben medicamentos, pueden ocasionar secuelas de incapacidad o muerte y pueden simular una variedad de cuadros cutáneos que incluyen infecciones bacterianas, exantemas virales, enfermedades del colágeno, psoriasis, enfermedades ampollares autoinmunes y neoplasias. El diagnóstico diferencial incluye además eritema pigmentado fijo, eritema multiforme, dermatitis exfoliativa, erupción liquenoide, vasculitis, síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.<sup>(2,4)</sup> El reconocimiento rápido de estas reacciones es necesario para la suspensión inmediata de la droga implicada y minimizar la morbilidad.



**Figura 2.** Erupción morbiliforme confluyente en tórax y abdomen (vista lateral).



**Figura 3.** Erupción morbiliforme confluyente en tórax y abdomen (vista anterior).



**Figura 4.** Descamación fina en tórax y abdomen (décimo día de hospitalización).

El síndrome de hipersensibilidad conocido como síndrome DRESS (*drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*) es un tipo severo de reacción a drogas que se caracteriza por una triada conformada por fiebre, erupción cutánea y compromiso de órganos internos. Desde 1930, con la introducción de los anticonvulsivantes tipo hidantoína y sus derivados se han reportado diferentes reacciones cutáneas y sistémicas independientemente de las dosis administradas; linfadenomegalia fue un hallazgo característico y las biopsias ganglionares revelaron infiltrado de aspecto linfomatoso. En 1959, Saltztein recopiló datos de siete pacientes y propuso el término de pseudolinfoma inducido por drogas.

En 1960, con la introducción de la carbamazepina se reportaron casos similares al pseudolinfoma de Saltztein, pero con erupción y fiebre y así fue acuñado el término síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes (AHS). Después de un tiempo se evidenció que otras drogas podían producir el mismo síndrome llegando a ser definido como síndrome de hipersensibilidad inducida por drogas (DIHS, por las siglas del inglés *drug-induced*



*hypersensitivity syndrome*) o simplemente síndrome de hipersensibilidad (HSS, *hypersensitivity syndrome*).<sup>(5)</sup> Otras denominaciones que aún pueden encontrarse en la literatura son: fiebre medicamentosa, síndrome mononucleoide y síndrome pseudo-Czészary.<sup>(6)</sup>

La frecuencia del síndrome DRESS por anticonvulsivantes aromáticos (tipo fenitoína, fenobarbital y carbamazepina) y por sulfonamidas varía de 1 en 1 000 a 1 en 10 000 exposiciones; otros medicamentos también han sido involucrados como los antituberculosos y antipiréticos.<sup>(5)</sup>

Su etiología aún no está completamente definida pudiendo deberse a la suma de varios factores idiosincráticos, genéticos, desnutrición, reacción autoinmune, deficiencias o alteraciones enzimáticas, interacciones farmacológicas e infecciones virales (herpes virus tipo 6 y 7, citomegalovirus, Epstein-Barr y el VIH) que comprometen el sistema inmunológico y alteran los mecanismos de detoxificación de drogas.<sup>(2, 6-10)</sup>

Los siguientes mecanismos de acción, han sido planteados en la generación del síndrome DRESS:

1. Reacción de hipersensibilidad alérgica: en la que los medicamentos actúan directamente como antígenos o indirectamente como haptenos, desencadenando la producción de anticuerpos (teoría del hapteno).<sup>(9)</sup>
2. Ausencia de la enzima epóxido hidrolasa: necesaria para detoxificar los metabolitos de las drogas, que son altamente reactivos y potencialmente citotóxicos, siendo de inicio tardío, evolución lenta y clínicamente similar a procesos infecciosos tipo mononucleosis infecciosa<sup>(2, 8)</sup>; estos metabolitos tóxicos desencadenan una respuesta inmune celular (con producción de citocinas), sobre los órganos que producen las enzimas del CYP 450, como la piel, hígado, estómago, intestinos y pulmones (teoría de las señales de peligro).<sup>(9, 10)</sup>

En 1996, Bocquet y col. publicaron los criterios diagnósticos para el síndrome DRESS:<sup>(11)</sup>

1. Presencia de erupción cutánea.
2. Anormalidades hematológicas:
  - Eosinofilia mayor de  $1,5 \times 10^9/L$
  - Presencia de linfocitosis atípica.
3. Compromiso sistémico:
  - Adenopatías mayores de 2 cm de diámetro o hepatitis (con transaminasas mayor de 2N).

- Nefritis intersticial.
- Neumonitis intersticial.
- Carditis.

La presencia de tres criterios o más determinan el diagnóstico.

El cuadro clínico se presenta tres a doce semanas posteriores al inicio del tratamiento o dentro de las primeras horas de exposición al medicamento si existe sensibilización previa, con fiebre, linfadenomegalia generalizada y faringitis, seguido de compromiso cutáneo consistente en una erupción macular eritematosa de tipo morbiliforme localizada en la cara, el tronco y las extremidades, que evoluciona a una erupción eritematopapulosa, confluyente, simétrica y pruriginosa, con infiltración edematosa; se inicia característicamente en la parte superior del cuerpo para luego extenderse caudalmente.<sup>(9)</sup> Esta erupción puede asociarse a vesículas, ampollas, pústulas, lesiones en diana atípicas, púrpura y descamación. Se destaca el edema principalmente en la frente, la región periorbitaria, manos y pies.<sup>(6, 11)</sup> Una a dos semanas después de la reacción cutánea aparece compromiso multisistémico. El hígado es el órgano más comprometido con hepatomegalia, ligero aumento de las transaminasas o hepatitis fulminante. El riñón es el segundo órgano afectado en frecuencia pudiendo cursar con nefritis intersticial. También se ha descrito miocarditis, neumonitis intersticial, síndrome de dificultad respiratoria del adulto, miositis, rabdomiólisis, pancreatitis, epididimitis, conjuntivitis, artritis, meningocelalitis, tiroiditis, hipotiroidismo, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, orquitis y parotiditis.<sup>(6-8, 10)</sup> A nivel hematológico podemos observar linfocitosis atípica (como nuestro caso), agranulocitosis, anemia aplásica, anemia hemolítica, trombocitopenia e hipogammaglobulinemia.<sup>(6)</sup>

En general, fiebre y erupción se presentan en 87% de casos, linfadenomegalia (hiperplasia linfoide benigna) en 75%, hepatitis en 51% y eosinofilia en 50%.<sup>(2, 5)</sup>

La severidad de la erupción cutánea no guarda relación con el compromiso en órganos internos pudiendo persistir durante varias semanas y la hepatitis durante varios meses; sin embargo, la mayoría de casos evoluciona favorablemente sin secuelas.<sup>(2, 6, 12)</sup> Se han descrito fases de recaídas con erupción cutánea, fiebre e incluso compromiso sistémico. Cuando la cifra de eosinófilos es elevada (más de  $1,5 \times 10^9/L$ ) puede producirse un efecto tóxico en el endotelio vascular con alteraciones a nivel cardíaco, gastrointestinal, neurológico, pulmonar y renal.<sup>(9)</sup>

La recuperación generalmente es total; sin embargo, algunos pacientes pueden empeorar y tardar meses en resolver el cuadro completamente. Se ha reportado mayor mortalidad en los casos de falla hepática, alteraciones en la coagulación y sepsis (hasta 10%).<sup>(2,4,6)</sup> Otras causas de deceso son insuficiencia renal y la reexposición accidental a la droga que cursa con cuadros más severos.<sup>(8)</sup> Las formas graves son más frecuentes en las mujeres y en la raza negra.

El tratamiento se basa en la suspensión inmediata de la droga y la administración de antihistamínicos y corticoides sistémicos que brindan una dramática mejoría, describiéndose exacerbación de erupción y de hepatitis por la suspensión prematura del tratamiento. En casos severos se utiliza prednisona, 1 a 2 mg/kg/d, o pulsos de metilprednisolona, 1 g/d, por tres días.<sup>(2,6)</sup> El efecto beneficioso de los glucocorticoides se debe a la inhibición de la IL-5 en el proceso de acumulación de eosinófilos.<sup>(9)</sup> También se ha descrito el uso de inmunoglobulina humana, EV, 1 g/kg/d, por dos días.<sup>(12)</sup>

Aunque no existe ninguna prueba clínica que permita determinar si un fármaco va a desencadenar un síndrome DRESS, se ha sugerido la utilidad de las pruebas epicutáneas, sobre todo si el fármaco tiene metabolismo cutáneo. La exposición in vitro de linfocitos del paciente al fármaco para predecir el grado de sensibilización ya se está empezando a utilizar de forma experimental. Estas técnicas podrían ser útiles para la prevención primaria (sobre todo en familiares de primer grado de pacientes que hayan padecido un síndrome DRESS, ya que hay factores genéticos implicados en la patogenia del cuadro) y para la prevención secundaria, al determinar si distintas sustancias tienen reacciones cruzadas.<sup>(9)</sup>

Son pocos los casos reportados de síndrome DRESS asociado al tratamiento antituberculoso.<sup>(13,14)</sup> Las características clínicas, el tratamiento y el pronóstico son similares al descrito previamente, con una mortalidad de 8% a 10%, principalmente en aquellos con compromiso multiorgánico.

Considerando su potencial severidad, todos los clínicos que tratan pacientes con TB deberían estar alertas sobre los efectos de la medicación y sus complicaciones.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO Chronicle, 1973, 27:476-480.
2. Castro R, Ballona R, Gallosa M, Febres S, Silva D, y col. Manifestaciones cutáneas de las reacciones adversas a medicamentos: revisión de 41 pacientes hospitalizados en el Servicio de Dermatología del Instituto Especializado de Salud del Niño durante 1995-2003. *Dermatol Pediatr Lat.* 2004;2(1):11-20.
3. Cuéllar IC y Rodríguez EC. Reacciones adversas a medicamentos. En: <http://med.javeriana.edu.co/publi/vniversitas/.../0040%20reacciones.pdf>. (Fecha de acceso: julio de 2011).
4. Olmos E y Torres M. Reacciones medicamentosas severas: síndrome de Stevens-Johnson. *Cilad.* En: [www.cilad.org/archivos/Rondon/Rondon2009/Toxicodermias.pdf](http://www.cilad.org/archivos/Rondon/Rondon2009/Toxicodermias.pdf). (Fecha de acceso: julio de 2011).
5. Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Experim Dermatol.* 2010; 36:6-11.
6. Ticse Ray, Huayanay A, Málaga G, Ferrufino JC, Ramos C. Síndrome de hipersensibilidad por uso de trimetoprim/sulfametoxazol. Reporte de un caso. *Rev Med Hered.* 2006;17(2):109-114.
7. Markel A. Allopurinol-induced DRESS syndrome. *IMAJ.* 2005;7:656-660.
8. Sánchez X, Merlano C, Cruz M. Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). *Rev Asoc Col Dermatol.* 2008;16(3):208-210.
9. Cervigón I, Sandin S, Pérez C, Bahilo C, Vélez C, García D. Síndrome de DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) por sulfonamidas. *Med Cutan Iber Lat Am.* 2006;34(3):120-126.
10. Magliano J, Álvarez M, Salmenton M. Síndrome de DRESS por carbamazepina. *Arch Pediatr Urug.* 2009;80(4):291-295.
11. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg.* 1996;15(4):250-7.
12. Lobo I, Ferrerira M, Velho G, Sanchez M, Selores M. Erupcao a farmaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (síndrome DRESS). *Acta Med Port.* 2008;21(4):367-372.
13. Venegas G, Castro E, Sotelo R, Yglesias E. Síndrome de hipersensibilidad a drogas: reporte de caso. *Folia Dermat Per.* 2001 ISSN versión electrónica: 1609-7254.
14. Passeron T, Cisse'Ndir M, Aubron C, Hovette P. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) due to streptomycin. *Acta Derm Venereol.* 84. DOI: 10.1080/00015550310006095.

Correspondencia a: Dr. Federico Elguera Falcón  
elguera\_2001@yahoo.com

Fecha de recepción: 25-08-11.  
Fecha de aceptación: 15-09-11.