

REVISIONES

Drogas antituberculosas desencadenantes del síndrome de DRESS. Revisión bibliográfica

ELEONORA CUNTO,¹ VIVIANA CHEDIACK,¹ ANDREA BOCASSI^{2*}

¹ División Terapia Intensiva, Departamento de Atención Intensiva del Paciente Infeccioso Crítico (DAIPIC)

² Área Química Clínica-Sección Bioquímica. Laboratorio Central

Hospital de Enfermedades Infecciosas "Francisco J. Muñiz"

* Correspondencia: andiboc@gmail.com

Recibido: 19 febrero 2020. Revisión: 25 febrero 2020. Aceptado: 26 junio 2020.

Resumen

Se presenta a un hombre de 23 años con diagnóstico de tuberculosis pulmonar que desarrolló síndrome de DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, por sus siglas en inglés). Este síndrome es una reacción de hipersensibilidad grave que suele ser desencadenada por fármacos anticonvulsivantes, sulfonamidas y, con menos frecuencia, drogas antituberculosas. En la práctica clínica, el diagnóstico, a menudo, es dificultoso, especialmente cuando los hallazgos en la piel son mínimos. Consideramos importante conocer este síndrome para que pueda ser incluido en el diagnóstico diferencial de otras enfermedades que provocan cuadros clínicos similares.

Palabras clave: DRESS; hipersensibilidad a fármacos; eosinofilia; drogas antituberculosas.

Abstract

We report the case of a 23-year-old man with pulmonary tuberculosis who developed DRESS syndrome (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). This syndrome consists of severe hypersensitivity reaction which is usually triggered by anticonvulsant, sulfonamides and less frequently by anti-TB drugs. In clinical practice, diagnosis is often difficult especially when skin findings are minimal. We believe that knowledge of this syndrome is important so that it can be included in the differential diagnosis of other pathologies with similar clinical conditions.

Key words: DRESS syndrome; drug hypersensitivity; eosinophilia; anti-TB drugs.

Introducción

El síndrome DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* [reacción a las drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos]) es una farmacodermia grave, caracterizada por fiebre, exantema, adenopatías, alteraciones hematológicas y afectación visceral. Es inducido por anticonvulsivantes, sulfonamidas y ciertos antivirales, entre otros agentes. El mecanismo fisiopatológico se desconoce; no obstante, se han propuesto varias hipótesis para su desarrollo: predisposición genética, defectos en la eliminación de fármacos implicados, alteraciones inmunológicas. Se ha reportado una asociación con ciertas infecciones virales, especialmente por virus herpes humano 6. El órgano más afectado es el hígado, y le siguen en frecuencia, el riñón y el pulmón; suele haber elevación

de enzimas hepáticas, hiperbilirrubinemia, eosinofilia o linfocitos atípicos. La tasa de mortalidad alcanza el 8-10%.

El régimen de tratamiento estándar para la tuberculosis (TBC) implica la administración de agentes antituberculosos (anti-TBC) durante 6 meses. Las drogas de primera línea son altamente eficaces e incluyen isoniazida, etambutol, rifampicina y pirazinamida. La prevalencia de reacciones cutáneas adversas graves causadas por fármacos anti-TBC oscila entre el 4% y el 8% en pacientes no infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana.¹

Caso clínico

Hombre de 23 años, sin antecedentes patológicos, que ingresó en el Servicio de Urgencia por neumonía

grave de la comunidad. Se le diagnosticó TBC pulmonar. Se solicitó una prueba rápida para el virus de la inmunodeficiencia humana que resultó no reactiva. Se inició tratamiento con isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida (a dosis estándar por kilo de peso) y fue internado en una sala general. A los 40 días de tratamiento, evolucionó, en forma progresiva, con exantema, enantema, fiebre, eosinofilia, hepatitis, nefritis e hipoxemia. Se decidió su traslado a la Unidad de Terapia Intensiva ante el cuadro de disnea, taquipnea (35 respiraciones/min), taquicardia sinusal (120 latidos/min), presión arterial 110/80 mmHg, fiebre (38,5°C), oligoanuria y exantema generalizado, de características maculopapuloso y morbiliforme.

Las radiografías de tórax revelaron nuevas lesiones bibasales (opacidades) no observadas al ingresar. Se suspendieron los agentes anti-TBC.

Se procedió a colocar un catéter venoso central, un catéter urinario y ventilación no invasiva; se administraron cristaloides y dexametasona (24 mg/día), difenhidramina (150 mg/día) y vitamina K (10 mg/día).

Las pruebas serológicas para virus de la hepatitis B, la hepatitis C, Epstein-Barr, citomegalovirus y herpes humano 6 resultaron negativas. Los cultivos de esputo, orina y sangre también fueron negativos. En la Tabla, se detallan otros resultados de los análisis clínicos.

La ecografía abdominal mostró un aumento del tamaño de los riñones y del lóbulo hepático izquierdo.

El paciente evolucionó con una adecuada función respiratoria, poliuria, descamación de la piel, descen-

so parcial de los parámetros bioquímicos renales y hepáticos.

Tras 15 días en la Unidad de Terapia Intensiva, fue trasladado a una sala general. De forma secuencial y en dosis progresivas, se inicia la administración de isoniazida, rifampicina, etambutol y pirazinamida. A las 24 h de haber recibido isoniazida, presentó fiebre (39°C) y una erupción leve, por lo que se decidió suspender, de manera definitiva, la isoniazida y continuar con rifampicina, etambutol y estreptomycin; la evolución fue buena y no sufrió nuevos efectos adversos.

El paciente fue dado de alta con mejoría clínica y radiológica.

Discusión

La falta de datos epidemiológicos y de factores etiológicos involucrados con el síndrome de DRESS dificulta predecir la verdadera incidencia de este cuadro. Se estima que el riesgo poblacional general es de 1/1000-10.000 pacientes expuestos a la droga desencadenante.¹

En la práctica clínica, el diagnóstico suele ser difícil, especialmente cuando los hallazgos en la piel son mínimos.

Etiología

El síndrome de DRESS es una reacción de hipersensibilidad grave a un medicamento o a sus metabo-

TABLA
Resultados de los análisis clínicos

	18/9 Ingreso en la UTI	3/10 En UTI	6/10 En Sala	10/10 En Sala
Hemátocrito (%)	31	32	31	28
Hemoglobina (g/dl)	10,5	11,4	11,1	9,8
Plaquetas (cél./mm ³)	180.000	266.000	301.000	367.000
Glóbulos blancos (cél./mm ³)	7800	14.800	15.400	11.500
Eosinófilos (%)		44,6	55,4	37,5
Creatinina (mg/dl)	5,79	5,86	3,92	2,93
Urea (mg/dl)	165	128	67	44
AST (UI/l)		25	22	
ALT (UI/l)		69	36	
Tiempo de protrombina		81% (RIN 1,14)	84% (RIN 1,09)	87%(RIN 1,06)
pH/pCO ₂	7,38 / 29,1			
HCO ₃ /EB	14,3 / -12,2			

AST = aspartato aminotransferasa, ALT = alanino aminotransferasa, RIN = razón internacional normalizada, pCO₂ = presión parcial de dióxido de carbono, HCO₃ = bicarbonato, EB = exceso de base.

litos activos. Los agentes anticonvulsivantes aromáticos y las sulfonamidas son los más reportados, y el más frecuente es la carbamazepina.²

Numerosos fármacos se relacionan con el desarrollo del síndrome de DRESS: alopurinol, fenobarbital, fenitoína, lamotrigina, valproato de sodio, minociclina, sulfasalazina, disulfona, fluindiona, inhibidores de la bomba de protones y ranelato de estroncio.³

La amoxicilina puede causar el síndrome, aunque suele actuar como factor agravante.

Los agentes anti-TBC, rara vez, son responsables del desarrollo de este síndrome y resulta difícil establecer una relación de causa y efecto cuando se administran simultáneamente varios fármacos, debido a que pueden desencadenar reacciones adversas, en general leves y autolimitadas; sin embargo, unas pocas pueden ser potencialmente mortales.

Patogenia

La fisiopatología no está clara; no obstante, se han propuesto varias hipótesis para explicar su desarrollo: farmacogenética, mecanismos inmunológicos, predisposición genética y reactivación viral.

Con respecto a la farmacogenética: el citocromo P450 (enzimas mono-oxigenasas) participa en el metabolismo de innumerables xenobióticos, modificando la estructura del fármaco para facilitar su excreción a través del riñón. Existen alrededor de 57 genes que codifican para el citocromo P450; por lo tanto, el polimorfismo genético de estas enzimas hace que la respuesta a los fármacos sea muy diferente entre los individuos.

En cuanto al mecanismo inmunológico y la predisposición genética, el factor principal para el desarrollo del síndrome de DRESS está vinculado al complejo mayor de histocompatibilidad humano (HLA). Algunos individuos con determinados haplotipos del HLA serán más susceptibles que otros. Hung et al comunicaron una fuerte asociación entre HLA-B*5801 y el síndrome de DRESS por alopurinol en la población china.⁴

La reactivación viral está basada en que la mayoría de los medicamentos tienen propiedades inmunomoduladoras; por lo tanto, su administración prolongada podría inducir una acción inmunosupresora, favoreciendo principalmente la reactivación del virus herpes humano 6 y, con menor frecuencia, del virus de Epstein-Barr, citomegalovirus y herpes humano 7. Numerosos expertos sostienen que la activación del virus en la patogenia del síndrome de DRESS aún no es clara.⁵

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas suelen aparecer dentro de las 8 semanas luego de ingerir el fármaco

responsable, frecuentemente 2-6 semanas después del primer uso. En el caso presentado, el período de latencia fue de 40 días.

El síndrome de DRESS, por lo general, se manifiesta con fiebre, y uno o dos días, suele aparecer un exantema, linfadenopatía y faringitis, con compromiso de varios órganos, el más común es el hígado, aunque puede ocurrir daño hematológico, renal o pulmonar.⁶

El exantema maculopapular es la característica más común, pero también se han reportado vesículas, ampollas, pústulas, queilitis, púrpura y eritrodermia. El edema facial es frecuente y, junto con la fiebre, son signos iniciales del síndrome de DRESS.⁷

El paciente reportado presentó fiebre, exantema, enantema, hepatitis, eosinofilia, insuficiencia renal y, en la radiografía de tórax, se observaron "opacidades nuevas" que podrían corresponder a eosinofilia pulmonar o neumonitis por hipersensibilidad.

Los hallazgos sistémicos habituales incluyen fiebre y compromiso de ganglios linfáticos, alteraciones hematológicas y hepáticas, seguidos de manifestaciones renales, pulmonares y cardíacas.

Los pacientes con cuadros graves y atípicos también pueden tener disfunción neurológica, gastrointestinal o endocrina. Alrededor del 75% tiene linfadenopatía localizada o generalizada. Los ganglios involucrados son los linfáticos cervicales, axilares e inguinales. Aproximadamente el 90% tiene fiebre. Los registros de temperatura pueden persistir durante semanas después de suspender el medicamento causal, especialmente en casos de reacción grave.

El compromiso mucoso es poco frecuente y se manifiesta con queilitis, conjuntivitis, erosiones orales y genitales.

Las anomalías hematológicas ocurren generalmente a las dos semanas de la aparición del exantema e incluyen leucocitosis con linfocitos atípicos, eosinofilia en aproximadamente el 30% de los casos, que desempeña un rol preponderante en el desarrollo de las manifestaciones viscerales debido a la liberación de proteínas por desgranulación de los eosinófilos.⁸ Puede cursar con trombocitopenia y anemia.

Las alteraciones hepáticas se producen por daño hepatocelular o colestásico, los casos más graves se presentan con falla hepática fulminante que, a menudo, requiere un trasplante.

Se estima que la tasa de mortalidad por el síndrome de DRESS es del 10%. En la mayoría de los casos, la muerte se produce por insuficiencia hepática.⁹

Aproximadamente el 11% de los individuos con síndrome de DRESS presentan compromiso renal, con manifestaciones de hematuria y proteinuria asintomáticas. Si bien el compromiso renal es leve y suele revertir tras suspender el fármaco responsable, el paciente puede evolucionar hacia una nefritis intersticial grave.

Puede haber afectación pulmonar e incluye una función deteriorada, neumonitis intersticial aguda, neumonía intersticial linfocítica, pleuritis y síndrome de dificultad respiratoria aguda.

En cuanto al sistema cardiovascular, puede haber miocarditis, potencialmente mortal.¹⁰ Las manifestaciones neurológicas son raras, e incluyen meningitis y encefalitis, que pueden estar relacionadas con la reactivación del virus herpes humano 6.

La gastroenteritis y la deshidratación son las manifestaciones más comunes del sistema gastrointestinal, también puede haber colitis y pancreatitis, al igual que compromiso tiroideo, pancreatitis y diabetes mellitus.

Diagnóstico

Es difícil hallar el fármaco responsable, principalmente en casos de polimedicación o cuando las manifestaciones clínicas se evidencian después de un largo período de latencia. Ciertas pruebas clínicas se desarrollaron para determinar el agente causal en el síndrome de DRESS, las más utilizadas son la prueba de parche cutáneo y la prueba de transformación de linfocitos.

Prueba de parche cutáneo: utiliza una concentración diluida del medicamento causal, debe realizarse a los 2-6 meses de la recuperación de los síntomas, las reacciones positivas dependerán del desarrollo de una respuesta inflamatoria localizada y su fiabilidad es cuestionable. Una revisión sistemática mostró que el valor predictivo positivo oscila entre el 10% y el 90%.¹¹

La *prueba de transformación de linfocitos* consiste en evaluar la activación de las células T específicas frente a una solución del fármaco sospechoso. Un resultado positivo es valioso tanto para el diagnóstico como para la determinación del fármaco inductor; en cambio, un resultado negativo no permite excluir la hipersensibilidad al fármaco.²

Para el diagnóstico del síndrome de DRESS no existe un “patrón de referencia”, se debe establecer entre la correlación de signos clínicos y resultados de laboratorio. Se ha propuesto un sistema de puntaje “RegiSCAR” diseñado por el European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction Study Group para definir, con mayor precisión, el síndrome de DRESS, clasificando los casos como descartado, posible, probable o definitivo.¹²

Tratamiento

El desafío más importante es el reconocimiento temprano del cuadro y la suspensión inmediata de la droga causal, no hacerlo lleva a una morbilidad y mortalidad injustificadas.²

Si el paciente presenta lesiones generalizadas o eritema debe ser trasladado a la Unidad de Terapia Intensiva para recibir antipiréticos y corticoides tópicos a fin de disminuir los síntomas cutáneos y recibir terapia adecuada para estabilizar la hemodinamia. Se debe evitar el uso de antibióticos empíricos, ya que pueden exacerbar la afección debido a la reactividad cruzada entre las drogas.

Los corticoides sistémicos son el tratamiento estándar. Se debe comenzar con una dosis mínima de 1 mg/kg/día de prednisona (o equivalente) e ir disminuyendo lentamente la dosis durante 6-8 semanas, incluso después de la resolución clínica para evitar recaídas, porque los pacientes con síndrome de DRESS tienen un riesgo más alto de desarrollar “síndrome inflamatorio de reconstitución inmune” si los corticoides se suspenden rápidamente.¹³

En casos graves o que no responden a los corticoides orales, se puede indicar metilprednisolona 30 mg/kg, por vía intravenosa, durante 3 días.² La inmunoglobulina intravenosa se reserva para casos que no responden a los corticoides sistémicos o cuando están contraindicados,¹⁴ si bien los resultados no son definitivos, existe evidencia considerable para utilizarla.

Otros tratamientos son plasmaféresis y fármacos inmunosupresores, como ciclofosfamida, ciclosporina, interferón, micofenolato de mofetilo y rituximab.² La ciclofosfamida y las ciclosporinas¹⁵ se han administrado con éxito en casos aislados. La N-acetilcisteína puede ayudar en la desintoxicación del fármaco y limitar los metabolitos reactivos en el síndrome de DRESS inducido por anticonvulsivantes.

Para confirmar el agente responsable, no se recomienda volver a administrar el medicamento sospechoso debido al riesgo de una reacción potencialmente mortal. Aunque esta conducta podría estar justificada, porque el tratamiento alternativo es menos tolerado, menos eficaz y más costoso. La reintroducción del fármaco causal debe administrarse con precaución.

En el caso presentado, debido a la falta de datos sobre las pruebas cutáneas, decidimos proceder con el desafío. Otra particularidad de este caso fue la recurrencia de los síntomas con diferentes fármacos. Las reacciones adversas recurrentes a medicamentos podrían explicarse por la hipersensibilidad a múltiples fármacos.

Los familiares del paciente deberían ser advertidos, porque el riesgo de sufrir el síndrome de DRESS es más alto en los familiares de primer grado.

Se requiere un enfoque multidisciplinario para el manejo adecuado y el seguimiento a largo plazo es importante para controlar la recaída.

Bibliografía

1. Chiou CC, Yang LC, Hung SI, et al. Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22(9): 1044-1049. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2008.02585.x>
2. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68(5): 693.e1-14. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2013.01.033>
3. Mardivirin L, Valeyrie-Allanore L, Branlant-Redon E, et al. Amoxicillin-induced flare in patients with DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms): report of seven cases and demonstration of a direct effect of amoxicillin on human herpesvirus 6 replication in vitro. *Eur J Dermatol* 2010; 20(1): 68-73. <https://doi.org/10.1684/ejd.2010.0821>
4. Hung SI, Chung WH, Jee SH, et al. Genetic susceptibility to carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions. *Pharmacogenet Genomics* 2006; 16(4): 297-306. <https://doi.org/10.1097/01.fpc.0000199500.46842.4a>
5. Hoetzenecker W, Nägeli M, Mehra ET, et al. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding. *Semin Immunopathol* 2016; 38(1): 75-86. <https://doi.org/10.1007/s00281-015-0540-2>
6. Kumari R, Timshina DK, Thappa DM. Drug hypersensitivity syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011; 77: 7-15. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.74964>
7. Eshki M, Allanore L, Musette P, et al. Twelve-year analysis of severe cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: a cause of unpredictable multiorgan failure. *Arch Dermatol* 2009; 145(1): 67-72. <https://doi.org/10.1001/archderm.145.1.67>
8. Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T. Visceral involvements and long-term sequelae in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Med Clin North Am* 2010; 94(4): 743-759. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2010.03.004>
9. Proudfoot LE, Watson K, Higgins EM, Creamer D. Twenty cases of DRESS syndrome: Culprits, clinical features, treatment and outcome. *Br J Dermatol* 2009; 161(Suppl 1): 5.
10. Kano Y, Shiohara T. The variable clinical picture of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in relation to the eliciting drug. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29(3): 481-501. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2009.04.007>
11. Elzagallaai AA, Knowles SR, Rieder MJ, et al. Patch testing for the diagnosis of anticonvulsant hypersensitivity syndrome: a systematic review. *Drug Saf* 2009; 32(5): 391-408. <https://doi.org/10.2165/0002018-200932050-00003>
12. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2007; 156(3): 609-611. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07704.x>
13. Jevtović DJ, Salemović D, Ranin J, et al. The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Med* 2005; 6(2): 140-143. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1293.2005.00277.x>
14. Kito Y, Ito T, Tokura Y, Hashizume H. High-dose intravenous immunoglobulin monotherapy for drug-induced hypersensitivity syndrome. *Acta Derm Venereol* 2012; 92(1): 100-101. <https://doi.org/10.2340/00015555-1168>
15. Zuliani E, Zwahlen H, Gilliet F, Marone C. Vancomycin-induced hypersensitivity reaction with acute renal failure: Resolution following cyclosporine treatment. *Clin Nephrol* 2005; 64(2): 155-158. <https://doi.org/10.5414/cnp64155>

Cómo citar este artículo: Cunto E, Chediack V, Bocassi A. Drogas antituberculosas desencadenantes del síndrome de DRESS. Revisión bibliográfica. *RATI*. 2020;37(3)58-62.

