

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONIO ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**SÍNDROME DE DRESS (HIPERSENSIBILIDAD A MEDICAMENTOS CON
EOSINOFILIA Y SÍNTOMAS SISTÉMICOS): PRESENTACIÓN DE UN CASO
CLÍNICO.**

AUTORA: SANDOVAL MOSTACERO MARÍA NOEMÍ

ASESOR: BARDALES ZUTA VÍCTOR HUGO

**TRUJILLO – PERÚ
2020**

ÍNDICE

1.	Título.....	3
2.	Autores.....	3
3.	Resumen.....	3
4.	Introducción.....	4
5.	Caso Clínico.....	5
6.	Discusión.....	7
7.	Referencias bibliográficas.....	11

1. Título

Síndrome de DRESS (hipersensibilidad a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos): Presentación de un caso clínico.

2. Autores

2.1. Autor(a): Sandoval Mostacero María Noemí

2.2. Asesor(a): Dr. Bardales Zuta Víctor Hugo

3. Resumen: El síndrome de DRESS es una respuesta adversa grave a medicamentos que se caracteriza por erupción cutánea morbiliforme, fiebre y afectación sistémica. Se muestra el caso de un hombre de 76 años que ingresa a emergencia con convulsión tónico-clónica generalizada por meningoencefalitis viral y a las 5 semanas de iniciado el tratamiento, mostró una reacción adversa sistémica asociada a fenitoína. El manejo consistió en la suspensión del fármaco, además de medios de soporte y corticosteroides, evidenciándose remisión del cuadro clínico.

Palabras claves: Síndrome de hipersensibilidad a medicamentos; Fenitoína; Diagnóstico temprano; Tratamiento.

Abstrac: DRESS syndrome is a severe adverse drug response characterized by a morbilliform rash, fever, and systemic involvement. We show the case of a 76-year-old man who was admitted to the emergency room with a generalized tonic-clonic seizure due to viral meningoencephalitis and 5 weeks after starting treatment, he showed a systemic adverse reaction associated with phenytoin. The management consisted in the suspension of the drug, in addition to means of support and corticosteroids, showing the remission of the clinical picture.

Key words: Drug hypersensitivity syndrome; Phenytoin; Early diagnosis; Treatment.

4. INTRODUCCIÓN

El síndrome de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) es una reacción adversa grave a medicamentos, fue descrito en 1996 por Bocquet quien reportó pacientes con exantema, alteración hematológica, linfadenopatías, hepatitis, carditis, neumonitis, nefritis y compromiso sistémico¹.

No se conoce aún la incidencia total del síndrome de DRESS, pero se estima que aparece en 1/1000 a 1/10000 pacientes que toman anticonvulsivantes^{2,3}. La mortalidad es alrededor del 10% y se relaciona directamente con el compromiso multiorgánico. Aparece generalmente después de 2 a 6 semanas de haber iniciado la terapia farmacológica y los síntomas pueden agravarse si no se suspende el fármaco implicado^{3,4}.

Se elabora el presente reporte de caso con el objetivo de comunicar la necesidad de realizar un diagnóstico precoz y tratamiento oportuno para disminuir la morbimortalidad. Es de vital importancia el retiro anticipado del fármaco causante, para evitar la progresión a su forma más grave como es la eritrodermia exfoliativa^{4,5}.

5. CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino de 76 años de edad con antecedente de hipertensión arterial desde hace 12 años, tratado con enalapril 50mg vía oral cada 12 horas, sin historia previa de reacciones alérgicas a medicamentos, atendido en el servicio de emergencia del Hospital Victor Lazarte por presentar desde 6 días antes fiebre, confusión mental progresiva y convulsión tónico-clónica generalizada el día del ingreso.

Al exámen físico el paciente lucía en regular estado general, presión arterial de 100/60 mmHg, frecuencia cardíaca 119 latidos/minuto, frecuencia respiratoria 19 respiraciones/minuto, temperatura de 38.8 °C y peso de 72 kg. Se sospechó de meningitis de etiología a determinar por lo que se decidió realizar una punción lumbar; encontrando los siguientes resultados: pleocitosis mononuclear (82 células/mm³), hiperproteínorraquia (221 mg/dL), asociado a esto no se identificaron gérmenes en el examen directo y el cultivo fue negativo, compatible con meningoencefalitis viral, instaurándose tratamiento con aciclovir 250 mg endovenoso cada 8 horas, fenitoína 100 mg endovenoso cada 8 horas y dexametasona 10 mg cada 6 horas.

Al cuarto día de hospitalización el paciente desarrolló neumonía aspirativa, instaurándose tratamiento con ceftriaxona 1 gr cada 24 horas y clindamicina 600 mg cada 8 horas durante 14 días, con

evolución favorable y remisión del cuadro clínico al término del tratamiento.

Al vigésimo tercer día de hospitalización presentó fiebre, por lo que se le hicieron diversos estudios dirigidos a detectar la causa de una infección intrahospitalaria (pancultivos y estudio de imágenes) y al vigésimo séptimo día de hospitalización con los resultados obtenidos, se estableció el diagnóstico de sepsis intrahospitalaria a foco urinario por *Enterobacter aerogenes* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) por lo que se prescribió imipenem; con mejoría clínica y bioquímica.

Al día 37 de haber iniciado el tratamiento con fenitoína, presentó fiebre y exantema maculopapular eritematoso y multiforme con bordes no definidos en tórax y cuello, no adenopatías, se solicitó hemograma y perfil hepático encontrándose: leucocitos 24500 células/ μ L, eosinofilia (4653 células/ μ L), linfocitos atípicos (2450 células/uL) fosfatasa alcalina 894 UI/L (normal hasta 300 UI/L), Gamma-glutamil transpeptidasa 556 UI/L (normal hasta 50 UI/L), aspartato aminotransferasa 165 UI/L (normal hasta 40 UI/L) y alanino aminotransferasa 146 UI/L (normal hasta 40 UI/L) respectivamente, con la hipótesis diagnóstica de reacción adversa a medicamentos (RAM) de tipo hepático por lo que se retiró fenitoína, 8 días después presentó erupción maculopapular generalizada con descamación en cara, tórax y miembros superiores,

estableciéndose el diagnóstico de síndrome de DRESS. Como tratamiento además del retiro de fenitoína, se prescribió hidrocortisona 100 mg endovenoso cada 8 horas y triamcinolona loción aplicada cada 12 horas.

Se solicitó perfil reumatológico, prueba de látex, complemento sérico, anticuerpos antinucleares, anticuerpos anticitoplasmáticos del neutrófilo, hepatitis B, virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y hemocultivo con resultados negativos. Se evidenció evolución favorable a los 11 días del inicio del cuadro clínico, la fiebre desapareció, atenuación progresiva de la erupción maculopapular, disminución significativa de los eosinófilos (550 células/ μ L), linfocitos normales sin formas variantes; perfil hepático fosfatasa alcalina (320 UI/L), transaminasas (48 UI/L).

6. DISCUSIÓN

El síndrome de DRESS es una reacción adversa grave a fármacos por hipersensibilidad, de tipo idiosincrásico, que no está relacionado con la dosis del medicamento, sino con diferentes factores como: la molécula del fármaco, genética del individuo, inmunogenicidad, estado metabólico, célula blanco y la presencia o no de otras patologías⁶. A pesar que esta enfermedad se presenta con más frecuencia en afroamericanos y caribeños¹, en nuestro paciente esta reacción pudo desencadenarse porque el Perú es un país multiétnico.

En el presente caso el cuadro clínico empezó 5 semanas después de haber iniciado el tratamiento con fenitoína, encajando con la literatura médica que indica que las manifestaciones clínicas de la enfermedad inician habitualmente de dos a seis semanas posterior a la administración del medicamento⁷. Descartando de esta manera la administración de imipenem como inductor del DRESS ya que la clínica apareció una semana después de haber sido iniciado el fármaco. A la vez se descarta el uso de ceftriaxona como desencadenante de síndrome del DRESS, ya que no hay evidencia científica ni reportes que lo asocien con el desarrollo de síndrome de DRESS.

El paciente presentó elevación de enzimas hepáticas debido a que la fenitoína está relacionada con afectación de hígado principalmente⁸. Además presentó erupción maculopapular generalizada con descamación posterior, así como eosinofilia marcada acompañada de linfocitosis atípica como parte de la reacción. No se produjo alteración renal porque esta alteración se relaciona con el uso de alopurinol y carbamazepina⁹.

El diagnóstico se basa fundamentalmente en el cuadro clínico y exámenes de laboratorio, para lo cual se han creado diferentes criterios diagnósticos; entre ellos están los de Bocquet et al. quien propuso criterios para establecer el diagnóstico de síndrome de DRESS, estos incluyen, erupción cutánea, alteraciones hematológicas (eosinófilos \geq

1,5 x 10⁹/L y linfocitos atípicos) y compromiso multiorgánico¹. Además se emplean otros criterios diagnósticos descritos en las tablas 1 y 2.

Tabla N°1. Criterios diagnósticos de síndrome de DRESS propuestos por Bocquet et al. ¹
1. Presencia de erupción cutánea
2. Alteraciones hematológicas 2.1 Eosinófilos ≥ 1,5 x 10 ⁹ /L 2.2 Linfocitos atípicos
3. Compromiso sistémico 3.1 Adenopatías > 2 cm 3.2 Hepatitis con transaminas > 2 veces su valor normal 3.3 Nefritis intersticial 3.4 Neumonitis 3.5 Carditis

Los tres criterios son necesarios para el diagnóstico.

Tabla N° 2. Criterios diagnósticos de RegiSCAR. ¹⁰						
Puntuación	-1	0	1	2	Min.	Max.
Fiebre ≥ 38° C	NO/D	SI			-1	0
Adenopatías		NO/D	SI		0	1
Eosinofilia		NO/D			0	2
Eosinófilos			0.7-1.499x10 ⁹ L	≥1.5x10 ⁹ L		
Eosinófilos, si leucocitos < 4.0 x 10 ⁹			10-19.9%	≥20%		
Linfocitos atípicos		NO/D	SI		0	1
Afectación de la piel					-2	2
Extensión de rash cutáneo (%SC)		NO/D	>50%			
Rash cutáneo sugestivo de DRESS	NO	D	SI			
Biopsia sugestiva de DRESS	NO	SI/D				
Órgano involucrado					0	2
Hepático		NO/D	SI			
Renal		NO/D	SI			
Muscular / Corazón		NO/D	SI			
Páncreas		NO/D	SI			
Otros órganos		NO/D	SI			
Resolución ≥ 15 días	NO/D	SI			-1	0

Evaluación de otras posibles causas			
Anticuerpo antinuclear			
Hemocultivo			
Serología para HAV/HBV/HCV			
Clamidia/micoplasma			
Si ninguno es positivo o ≥ 3 son negativos	SI	0	1
Puntaje total		-4	9

RegiSCAR (Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction), registro de reacciones adversas cutáneas graves; D, desconocido; SC, superficie corporal; HAV, virus hepatitis A; HBV, virus hepatitis B; HCV, virus hepatitis C. Después de excluir otras causas: 1, 1 órgano; 2, 2 o más órganos. Puntaje final <2, caso excluido; 2-3, caso posible; 4-5, caso probable; >5, caso definitivo.

El paciente cumple los tres criterios de Bocquet (presencia de erupción cutánea, alteraciones hematológicas con eosinofilia de 4653 células/ μ L y compromiso sistémico con afectación hepática) y obtiene puntaje de 7 en los criterios de RegiSCAR (eosinofilia $\geq 1.5 \times 10^9/L$, 2; linfocitos atípicos, 1; rash cutáneo sugestivo de DRESS con extensión de más del 50% de superficie corporal, 2; afectación hepática, 1; exclusión de otras posibles causas, 1) estableciéndose el diagnóstico definitivo de síndrome de DRESS.^{1,10}

Cabe resaltar la importancia de distinguir esta enfermedad de otras reacciones alérgicas como el síndrome de Stevens-Johnson, siendo la presentación clínica lo que los diferencia. Deben excluirse también: infecciones virales (Epstein Barr, citomegalovirus, hepatitis A, B o C, VIH), como sucedió en este caso, donde se realizaron exámenes de laboratorio para descartar otro tipo de patologías⁷.

El tratamiento del síndrome de DRESS consiste en suspender de inmediato el medicamento implicado^{11,12}. Los corticoides sistémicos son el tratamiento de primera línea^{11,13}. Se administra prednisona o su equivalente, a una dosis de 1-1,5mg/kg/día. Chia-Hung et al. luego de realizar un estudio en 91 pacientes con síndrome de DRESS concluyó que los pacientes que recibían tratamiento con corticoides tenían una mortalidad de 0%¹⁴. En este caso, el paciente fue tratado con hidrocortisona 100mg endovenoso cada 8 horas, con una resolución clínica completa.

Los profesionales de la salud debemos estar atentos a las manifestaciones tempranas de este síndrome, ya que el diagnóstico y tratamiento tempranos mejoran considerablemente los resultados.¹⁵

Es necesaria la implementación de un programa de farmacovigilancia y control de estos eventos, que busque de manera diaria la presencia o no de RAM de tal manera que todos los profesionales de la salud debemos estar vigilantes ante la aparición de manifestaciones tempranas de este síndrome para facilitar la intervención precoz y evitar complicaciones que muchas veces son letales¹⁶.

Conflicto de interés. Los autores declaramos no tener conflictos de intereses.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. 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;15:250-7.
2. Del Olmo E, Galindo M, Síndrome de DRESS. Presentación de 2 casos y revisión de la literatura. *Revista Médica del Hospital General de México.* Vol. 77. Núm. 1. páginas 47-50 (Enero 2014)
3. Silva-Feistner M, et al. Síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos en pediatría. Caso clínico. *Rev Chil Pediatr.* 2016.
4. Gupta SK, Sushantika, Abdelmaksoud A. "Sildenafil-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Case Report With Review" . *Dermatol Ther.* 2020;10.1111/dth.13826.
5. Cristian Morán-Mariños, Carlos Alva-Díaz, Walter De la Cruz Ramírez, Álvaro Quincho-López, Nicanor Mori, Josmel Pacheco-Mendoza y Roberto Romero-Sánchez (2020) Reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) inducidos por fenitoína re -exposición: reporte de caso y revisión sistemática, *Acta Clinica Belgica.*
6. Sosa A; Ordoñez M; Bu E. Síndrome de DRESS: Presentación de caso y revisión de literatura. *REV MED HONDUR.* Vol 85, Nos. 3 y 4, 2017.
7. Castejon O; Lopez D; Sanchez R; Oviedo E; Ponce M. Síndrome de DRESS desencadenado por Fenitoína: Comunicación de un caso. *CIMEL* 2016; (2) 65 – 68.

8. Graña D; Botta C; Núñez M; Perendones M; Dufrechou C. The DRESS Syndrome. On three clinical cases and literature review. Arch Med Interna 2015; 37(2):68-73.
9. Quintero D; Flores A; Torres L. Síndrome de DRESS asociado con carbamazepina. Bol Med Hosp Infant Mex. 2015;72(2):118-123.
10. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drug with systemic symptoms: does a DRESS síndrome really exist? Br J Dermatol 2007 pp. 156
11. Gómez M, Corrales T, Ugalde O. Síndrome de DRESS: abordaje diagnóstico y terapéutico. Revista Médica Sinergia. Vol.4 Num: 6 - Junio 2019 pp: 60 - 72
12. Rangel O, Acosta M, Flores V. Síndrome de reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos. Presentación de un caso. Revista Finlay. Vol. 9, núm. 1 (2019).
13. Quispe E, Rosado N. Síndrome de dress secundario a tratamiento antituberculoso. A propósito de un caso. Rev. cuerpo méd. HNAAA 9(2) 2016.
14. Wei CH, Chung-Yee Hui R, Chang CJ, Ho HC, Yang CH, Lin YJ, et al. Identifying prognostic factors for drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). Eur J Dermatol 2011; 21 (6): 930-7.
15. Ponte M, Ragusa M, Armenteros C, Wachs A. relevancia de la farmacovigilancia hospitalaria en la práctica médica actual. MEDICINA Volumen 73 - Nº 1, 2013
16. Londoño H, Guerra M, Hernández C, Hoyos D, Jiménez K. Anticonvulsivantes inducen síndrome de reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con falla hepática

fulminante. Revista de la Facultad de Medicina. 1 de enero de 2017;65(1):165-8.