

## Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos: Síndrome DRESS, reporte de un caso

*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: DRESS syndrome, a case report*

Hipólito Guillermo Escobar Palma<sup>1\*</sup> Leonela Solange León Tapia<sup>2</sup>

### Resumen

Las reacciones adversas a medicamentos son tan antiguas como la existencia de estos, la población pediátrica se encuentra expuesta a múltiples fármacos por las patologías propias de este grupo etario, en especial anticonvulsivos, antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos, que son asociados con mayor frecuencia al síndrome de DRESS. La sintomatología clásica se define por la triada de fiebre, exantema, y afectación de órganos, acompañada de eosinofilia, el diagnóstico se basa en la historia clínica, el uso de medicamentos en las últimas seis semanas y los hallazgos de laboratorio. El reconocimiento oportuno de esta entidad patológica, así como del espectro de enfermedades que forman parte del diagnóstico diferencial como el síndrome de Stevens-Johnson, pustulosis exantemática aguda generalizada y las enfermedades exantemáticas de la infancia, cobra gran importancia para el pronóstico del paciente.

**Palabras clave:** Síndrome de DRESS, eosinofilia, hipersensibilidad a fármacos.

### Abstract

Adverse drug reactions are as old as the existence of these, the pediatric population is exposed to multiple drugs due to the pathologies of this age group, especially anticonvulsant drugs, antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs, which are more frequently associated with the DRESS syndrome. The classic symptoms are defined by the triad of fever, rash, and organ involvement, accompanied by eosinophilia. The diagnosis is based on the medical history, the use of medications in the last six weeks, and laboratory findings. The timely recognition of this pathological entity, as well as the spectrum of diseases that are part of the differential diagnosis, such as Stevens-Johnson syndrome, generalized acute exanthematic pustulosis and exanthematic diseases of childhood, is of great importance for the prognosis of the patient.

**Keywords:** DRESS syndrome, eosinophilia, drug hypersensitivity.

\*Dirección para correspondencia: [escobarhipolito@hotmail.com](mailto:escobarhipolito@hotmail.com)

Artículo recibido el 08-11-2020 Artículo aceptado el 19-02-2021 Artículo publicado el 15-05-2021

Fundada 2016 Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad Técnica de Manabí, Ecuador.

### Introducción

Las reacciones adversas a medicamentos son tan antiguas como la existencia de los fármacos, Homero (700 años antes de Cristo), Hipócrates (570 - 460 a.C.) y Sócrates (469-399 a.C.) detallaron en sus manuscritos los efectos indeseables provocados por el uso de fármacos. En los siglos XVIII y XIX surgieron grandes avances en la farmacología y con ello la descripción de reacciones producidas por el uso de medicamentos. En el siglo XX el crecimiento de la industria farmacéutica aumentó el número de fármacos disponibles apareciendo también con mayor frecuencia las reacciones adversas, una de las más recordadas es la tragedia de la talidomida<sup>1</sup>.

La Organización Mundial de la Salud define como reacción adversa a medicamentos: “Una respuesta a un fármaco que es nociva y no intencionada y que tiene lugar cuando este se administra en dosis utilizadas normalmente en seres humanos para la profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o para la modificación de una función fisiológica”<sup>2</sup>.

<sup>1</sup> Hospital del Niño Francisco Icaza Bustamante, Guayaquil, Ecuador

<sup>2</sup> Coordinación Zonal 8 Salud, Guayaquil, Ecuador

El síndrome de DRESS es una toxicodermia grave ocasionada por fármacos o sus metabolitos caracterizada por exantema, fiebre y afectación multiorgánica, esta entidad es poco frecuente en la población pediátrica en comparación a la población adulta, y suelen ser potencialmente letales, afecta entre 1/1 000 y 1/10 000 ante la exposición a un fármaco<sup>3</sup>. Se estima que la mortalidad es del 10 % y está relacionada al compromiso multiorgánico, siendo las causas más frecuentes el fallo hepático, insuficiencia respiratoria por neumonitis intersticial y el fallo renal<sup>4</sup>.

Los fármacos relacionados en mayor frecuencia con el síndrome de DRESS son los anticonvulsivantes aromáticos, antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos. Las crisis convulsivas son frecuentes en la edad pediátrica, por lo que estos pacientes tienen mayor riesgo de presentar esta entidad. Es necesario el reconocimiento oportuno de este síndrome, pues comparte características clínicas con otras entidades infecciosas que prevalecen en la infancia, el retraso en el diagnóstico o un diagnóstico incorrecto suele tener un desenlace fatal en el 30 % de los casos<sup>5</sup>.

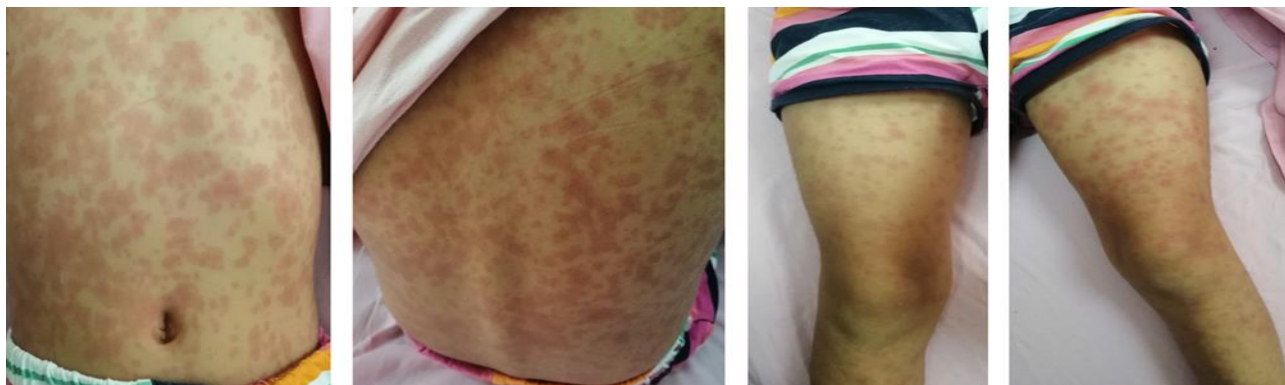
La presentación de este caso tiene como objetivo que el médico en su práctica diaria reconozca la importancia del síndrome de DRESS y establezca un correcto y oportuno diagnóstico diferencial con otras patologías que presentan patrones clínicos similares.

### Presentación del caso

Paciente de sexo femenino, 9 años de edad, primer producto de embarazo gemelar obtenida por cesárea a las 38 semanas de gestación, sin datos de hipoxia neonatal, antecedente de hernia inguinal corregida quirúrgicamente a los 7 años de edad. Presentó crisis convulsivas generalizadas en una ocasión, un mes previo al inicio del cuadro. La resonancia magnética nuclear (RMN) de cerebro, simple y contrastada, sin alteración; en el electroencefalograma se observó presencia de ondas lentas y espiga onda a 3,5 Hz en la región frontal izquierda que ocasionalmente se propagaba a regiones homólogas contralaterales. Se instauró tratamiento anticomitial con carbamazepina a razón de 10 mg/kg/día.

A los 30 días del inicio del tratamiento presentó cuadro clínico caracterizado por fiebre de 38,5 °C a 40 °C, vómitos de contenido alimentario, edema facial, exantema cutáneo en cara y tronco, se manejó en atención primaria con betalactámico, antihistamínico y antipirético ante la sospecha de cuadro infeccioso. El exantema cutáneo se tornó generalizado (Figura 1) y se acompañó de ictericia conjuntival. Ante los síntomas la madre decidió acudir al hospital pediátrico de referencia.

Como parte de las consideraciones éticas para la presentación de este caso, se obtuvo la autorización de la paciente y familiar mayor de edad para tomar las fotografías. Además, se le pidió al familiar su aprobación mediante consentimiento informado y se mantuvo la confidencialidad de la paciente.



**Figura 1.** Exantema maculopapuloso eritematoso violáceo difuso generalizado, piel edematosa.

Por su evolución clínica y estudios de laboratorio (Tabla 1), los especialistas en dermatología consideraron el diagnóstico de síndrome de DRESS, se instauró terapia con pulsos de metilprednisolona a razón de 30 mg/kg/día por 3 días, se suspendió la carbamazepina y se reemplazó

con clonazepam a dosis de 0,025mg/kg/día. Presentó un aumento progresivo de transaminasas, por lo que suspendió la benzodiacepina y se reemplazó con levetiracetam, se administró también acetilcisteína. La paciente en el transcurso de la hospitalización presentó derrame pleural de mínima cuantía 28 ml que no comprometía su estado general, con elevación de enzimas pancreáticas; los gastroenterólogos diagnosticaron pancreatitis secundaria a medicamentos y reumatología descartó enfermedad de tejido conectivo.

**Tabla 1. Resultados de laboratorios**

	Ingreso	3er día	10mo día
Leucocitos (mm <sup>3</sup> )	18 000	22,5	15,7
Neutrófilos (%)	62	44	35,6
Linfocitos (%)	26	38	42,8
Eosinófilos (%)	4	3,2	8,8
	720 células	720 células	1381 células
Hemoglobina (g/dl)	13,6	10,5	12,5
Hematocrito (%)	42	32	38,8
Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	210 000	200	442
TGO (UI/l)	574	393	65
TGP (UI/l)	563	1191	355
GGT (UI/l)	-	1511	288
Bilirrubina T (mg/dl)	6,73	3,95	1,38
Bilirrubina D (mg/dl)	2,62	1,31	0,55
Bilirrubina I (mg/dl)	4,11	2,64	0,83
Amilasa (UI/l)	-	207	96
Lipasa (UI/l)	-	1015	224
Urea (mg/dl)	42	21	27
Creatinina (mg/dl)	0,5	0,8	0,5
PCR (mg/dl)	1,20	8,0	0,20
Dengue	Negativo	-	-
Paludismo	Negativo	-	-
Hepatitis B	No reactivo	-	-
Hepatitis C	No reactivo	-	-
Carbamazepina	1,25µg/ml	-	-
Hemocultivos	Sin crecimiento	-	-
Urocultivo	Sin crecimiento	-	-
SOH	-	Positivo	Negativo

TGO: transaminasa glutámico-oxalacética; TGP: transaminasa glutámico-pirúvica; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; Bilirrubina T, D, I: bilirrubina total, directa, indirecta; PCR: proteína C reactiva; SOH: sangre oculta en heces.

Una semana después del inicio del levetiracetam, presentó reagudización de los síntomas, eritema maculopapuloso pruriginoso I, por lo que servicio de neurología modificó pauta anticomicial a clobazam a dosis 0,1 mg/kg/día que se aumentó progresivamente hasta 0,25 mg/kg/día y reinició terapia con corticoides sistémicos, al obtener buena tolerancia y con mejoría clínica de la paciente se inició terapia de reemplazo con prednisona a 1 mg/kg/día.

Fue externalizada luego de 19 días de hospitalización con dosis en descenso de corticoides, enzimas hepáticas levemente alteradas, que se normalizaron 11 días después.

## Discusión

En 1930, se describieron múltiples casos luego de la administración de fenitoína, y se consideró una reacción específica a este fármaco<sup>6</sup>. En 1959 Saltzstein y Ackerman<sup>7</sup> describieron una serie de casos de reacciones adversas de tipo cutáneo a fármacos anticonvulsivantes acompañadas de eosinofilia, fiebre, hepato-esplenomegalia y linfadenopatías que denominaron pseudolinfoma. El término *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome* (DRESS, por sus siglas en inglés) fue propuesto en 1996<sup>8</sup>.

No se conoce por completo la patogenia; sin embargo, múltiples mecanismos han sido implicados en el desarrollo del síndrome de DRESS, entre ellos se ha mencionado un fenómeno de tipo inmunológico donde hay liberación de citocinas por los linfocitos T y activación de macrófagos, otro mecanismo implicado es la acumulación de metabolitos activos de los medicamentos que producen muerte celular con la posterior activación de mediadores de la inflamación debida a la deficiencia de los mecanismos de desintoxicación, otros mecanismos incluyen la acetilación lenta y la posible interacción del fármaco con el virus del herpes humano y el virus del Epstein-Baar<sup>4</sup>.

Esta entidad es de inicio tardío y evolución clínica lenta<sup>5</sup>. Las manifestaciones clínicas se presentan entre dos a seis semanas luego del inicio del tratamiento con el medicamento involucrado en el desarrollo de la enfermedad<sup>9</sup>. En este caso, el cuadro inició a las cuatro semanas del inicio del tratamiento con carbamazepina.

La fiebre, frecuentemente (85 %) es el primer síntoma y la erupción de tipo morbiliforme se presenta en un 75 %; otros síntomas asociados pueden ser eritrodermia con compromiso de mucosas, edema facial, formación de vesículas y ampollas, pústulas, lesiones purpúricas, descamación, adenopatías, artritis y/o artralgiás<sup>9</sup>. Entre las manifestaciones sistémicas destacan las de tipo hematológicas (leucocitosis, eosinofilia, anemia hemolítica), compromiso visceral neumonitis, nefritis, carditis, pancreatitis y hepatitis<sup>5-10</sup>; estas dos últimas entidades se presentaron en esta paciente en el transcurso de su evolución, además de compromiso pulmonar manifestado como derrame pleural de escasa cuantía.

Bocquet et al.<sup>8</sup> establecieron criterios para definir el diagnóstico de síndrome de DRESS, se incluyen la erupción cutánea asociada al uso de fármacos, alteraciones hematológicas; eosinofilia y linfocitos atípicos, compromiso sistémico, adenopatías  $\geq 2$  cm de diámetro; hepatitis con elevación de transaminasas al doble del valor normal; nefritis intersticial; neumonitis y miocarditis. Para el diagnóstico se deben cumplir mínimo tres criterios<sup>5-9</sup>.

No existe consenso en cuanto a los criterios diagnósticos; sin embargo, el grupo del Registro Internacional de Reacciones Adversas Cutáneas Severas (RegiSCAR, por sus siglas en inglés), ha recomendado una serie de criterios para establecer el diagnóstico de síndrome de DRESS (Tabla 2)<sup>11</sup>. La paciente obtuvo una puntuación de ocho confirmándose el diagnóstico según los criterios de RegiSCAR.

**Tabla 2.** Criterios diagnósticos síndrome de DRESS según RegiSCAR

Parámetros/puntuación	-1	0	1	Comentario
Fiebre >38,5°C	No/D	Sí		Episodios agudos
Adenopatías		No/D	Sí	>1 cm en 2 ubicaciones diferentes
Eosinofilia		No/D	Sí	Dos puntos por eosinofilia extrema
Eosinófilos >0,7x10 <sup>9</sup> /l o >10% si leucocitos <4,0 x10 <sup>9</sup> /l				Eosinófilos >1,5 x10 <sup>9</sup> /l o > 20 % si leucocitos <4,0 x10 <sup>9</sup> /l
Linfocitos atípicos		No/D	Sí	
Erupción cutánea				Inicio < 21 días antes de la hospitalización
Extensión > 50 % de la superficie corporal	No	No/D	Sí	> 2 síntomas: cambios purpúricos, edema facial, infiltración, descamación
Erupción cutánea sugestiva de DRESS	No	Sí/U		psoriasiforme.
Biopsia de piel sugestiva de DRESS				Puntuación -1 si los resultados se ajustan a otro diagnóstico dermatopatológico específico.
Afectación de órganos				Excluyendo otras causas, puntuación máxima
Hígado		No/D	Sí	2 puntos
				TGP > 2 veces valor normal, en 2 tomas sucesivas
				BD > 2 veces valor normal, en 2 tomas sucesivas
Riñón		No/D	Sí	TGO, BT, FA, todas > 2 veces valor normal, en 1 toma
				Creatinina >1,5 del valor basal del paciente en 2 tomas sucesivas
Pulmón		No/D	Sí	Proteinuria >1 g/día, hematuria, disminución del aclaramiento de creatinina o disminución de la tasa de filtrado glomerular
				Evidencia de enfermedad pulmonar intersticial en Rx o TAC.
Corazón/músculo		No/D	Sí	Líquido de lavado broncoalveolar o muestra de biopsia anormal
				Gases arteriales anormales
				CPK sérico > 2 veces valor normal
Páncreas		No/D	Sí	Elevación de CPK-MM, CPK-MB
				Troponina T elevada (> 0,01 mg/l)
Otros órganos		No/D	Sí	Imágenes anormales, incluidas radiografía de tórax, ecocardiograma, ECG, EMG, TAC, RMN
				Amilasa o lipasa > 2 veces valor normal
				Bazo, tiroides, sistema nervioso central, tracto digestivo
Resolución de erupción cutánea >15 días	No/D	Si		
Excluir otras causas		No/D	Sí	Puntuación 1 si se realizan > 3 pruebas y son negativas
Hepatitis A, B, C				
Mycoplasma/ clamidia/ ANA				Muestra dentro de los 3 primeros días del inicio del cuadro
Hemocultivo				

Puntuación final: < 2: excluido; 2-3: posible; 4-5: probable; >5: definitivo. También se registran Epstein-Barr / Citomegalovirus y herpes virus 6/7, sin embargo, no influyen en la puntuación.

D: desconocido; TGP: transaminasa glutámico-pirúvica; TGO: transaminasa glutámico-oxalacética; BD bilirrubina directa; BT bilirrubina total; FA fosfatasa alcalina; TAC tomografía axial computada; CPK creatin fosfoquinasa; CPK-MB creatin fosfoquinasa musculo/cerebro; CPK-MM creatin fosfoquinasa muscular; ECG electrocardiograma; EMG electromiografía; RMN resonancia magnética nuclear; ANA: anticuerpos antinucleares.

## Conclusiones

Las reacciones adversas a medicamentos son potencialmente letales si no se diagnostican y tratan oportunamente. El síndrome de DRESS en una patología frecuente en la edad pediátrica, el retiro de la medicación y el uso de corticoides son las piedras angulares en el tratamiento de este síndrome. El manejo interdisciplinario resulta fundamental para obtener resultados satisfactorios para el paciente.

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Referencias bibliográficas

1. Cotillo P. Atención farmacéutica. Bases farmacológicas. Editorial(es): UNMSM - Fondo Editorial, Lima, 2004, 280 pp, ISBN: 9972462501.
2. Organización Mundial de la Salud. Comités de farmacoterapia - Guía práctica: 5. Garantía de la seguridad y la calidad de los medicamentos: 5.4 La seguridad de los medicamentos [Internet]. Disponible en: [https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69224/WHO\\_EDM\\_PAR\\_2004.1\\_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69224/WHO_EDM_PAR_2004.1_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y) [consultada 2020.08.20]
3. Silva-Feistner M, Ortiz E, Rojas-Lechuga MJ, Muñoz D. Síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos en pediatría. Caso clínico. Rev Chil Pediatría [Internet]. 2017;88(1):158-163. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rchipe.2016.05.010>
4. Londoño-Arcila HF, Guerra-Pabón MA, Hernández-Revelo CD, Hoyos-Samboní DF, Jiménez-Orrego KV. Anticonvulsivantes inducen síndrome de reacción a drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) con falla hepática fulminante. Rev Fac Med [Internet]. 2017;65(1):165-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1.51919>
5. Quintero-Martínez D, Flores-Arizmendi R, Torres-Rodríguez L. Síndrome de DRESS asociado con carbamazepina. Boletín Médico del Hospital Infantil de México [Internet]. 2015;72(2):118-123. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmhmx.2015.03.007>
6. Corneli H-M. Síndrome DRESS: reacción secundaria a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos. Urgencias en Pediatría [Internet]. 2017;14(2):17-19. Disponible en: [https://seup.org/pdf\\_public/revistas/vol14\\_n2.pdf](https://seup.org/pdf_public/revistas/vol14_n2.pdf)
7. Saltzstein SL, Ackerman LV. Lymphadenopathy induced by anticonvulsant drugs and mimicking clinically and pathologically malignant lymphomas. Cancer [Internet]. 1959;12(1):164-82. Disponible en: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(195901/02\)12:1<164::AID-CNCR2820120122>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/1097-0142(195901/02)12:1<164::AID-CNCR2820120122>3.0.CO;2-Y)
8. Bocquet H, Bagot M, Roujeau J-C. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery [Internet]. 1997;15(4):250-257. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/s1085-5629\(96\)80038-1](http://dx.doi.org/10.1016/s1085-5629(96)80038-1)
9. Ocampo-Garza J, Ocampo-Garza S, Martínez-Villarreal J, Barbosa-Moreno L, Guerrero-González G, Ocampo-Candiani J. Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS): Estudio retrospectivo de nueve casos. Rev Médica Chile [Internet]. 2015;143:577-83. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rmc/v143n5/art04.pdf>
10. Dávila-Hernández CA, Franco-Soto ML, Franco-Kurok MA, Castro-Pari WC. Síndrome DRESS asociado con fármacos antituberculosos. Rev Soc Peru Med Interna [Internet] 2018;31(2):60-62. Disponible en: <http://revistamedicinainterna.net/index.php/spmi/article/download/33/32/>
11. Yi-Chun C, Yung-Tsu C, Chia-Ying C, Chia-Yu C. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A drug-induced hypersensitivity syndrome with variable clinical features. Dermatol Sin [Internet]. 2013;31(4):196-204. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.dsi.2013.09.006>