

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v69i5.10739>

Hepatotoxicidad en síndrome DRESS relacionado con carbamazepina

Hepatotoxicity in carbamazepine-related DRESS syndrome.

Verónica Martínez García, María Alejandra Monroy Jiménez

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome DRESS es una reacción cutánea farmacológica adversa, asociada frecuentemente con fármacos: fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, sulfonamidas, entre otros. El daño sistémico es más frecuentemente hepático y puede ocasionar desde elevación de enzimas hepáticas hasta hepatitis fulminante. Puede diagnosticarse de forma clínica, con apoyo de los criterios del regiSCAR y requiere vigilancia de las posibles complicaciones hepáticas, renales, cardíacas y pulmonares. El tratamiento es de soporte y sintomático; debe suspenderse el fármaco causal e incluye, principalmente, esteroides y antihistamínicos.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 20 años, que acudió a consulta con exantema morbiliforme generalizado, con tendencia a confluir, que formaba placas en el abdomen y la región púbica, acompañado de prurito intenso y fiebre, luego de 13 días de iniciar tratamiento con carbamazepina. Durante su hospitalización se evidenció elevación brusca de enzimas hepáticas, que remitió tres días posteriores al pico. La paciente cursó con adecuada respuesta al tratamiento con esteroides.

CONCLUSIONES: Las reacciones cutáneas adversas representan del 0.1 al 5% de los efectos adversos a fármacos y pueden ser fatales, incluso, en 5-10%. Debe considerarse el daño visceral tomando pruebas como: función hepática y renal, de coagulación, radiografía o tomografía de tórax, electrocardiograma, perfil tiroideo y marcadores de inflamación como PCR y VSG. El daño hepático se manifiesta con más frecuencia en patrón colestásico y ciertos parámetros, como la linfocitosis atípica y el tipo de fármaco relacionado, pueden ayudar a predecirla.

PALABRAS CLAVE: Síndrome DRESS; exantema; carbamazepina, dermatitis.

Abstract

BACKGROUND: DRESS syndrome is a drug adverse skin reaction, often associated with drugs such as phenytoin, phenobarbital and carbamazepine, sulfonamides, and more. Systemic involvement is more frequently hepatic and can cause elevation of liver enzymes to fulminant hepatitis. It can be diagnosed clinically, supported by the criteria of regiSCAR and requires surveillance of possible liver, renal, cardiac and pulmonary complications, among others. Management is supportive and symptomatic, discontinuing the causal drug and may include steroids and antihistamines primarily.

CLINICAL CASE: A 20-year-old female patient, who attended with generalized morbilliform rash, with a tendency to converge forming plaques in abdomen and pubic region, accompanied by intense itching and fever, after 13 days of starting treatment with carbamazepine. During her hospital stay, there was evidence of abrupt elevation of liver enzymes, which remitted three days after the peak. The patient had an adequate response to steroid treatment.

CONCLUSIONS: Adverse skin reactions account for 0.1% to 5% of adverse drug effects and can be fatal up to 5-10%. Visceral involvement should be considered by taking

Médico residente de Medicina Interna, Hospital Regional Gral. Ignacio Zaragoza, Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado, Ciudad de México.

ORCID

<https://orcid.org/0000-0002-6300-4928>
<https://orcid.org/0000-0002-1043-4334>

Recibido: julio 2023

Aceptado: diciembre 2023

Correspondencia

Verónica Martínez García
mc01.2veronicamartinez@gmail.com

Este artículo debe citarse como: Martínez-García V, Monroy-Jiménez MA. Hepatotoxicidad en síndrome DRESS relacionado con carbamazepina. Dermatol Rev Mex 2025; 69 (5): 671-675.

tests such as liver and kidney function, coagulation, chest X-ray and/or tomography, electrocardiogram, thyroid profile, and markers of inflammation such as PCR and VSG. Hepatic involvement occurs more frequently in a cholestatic pattern and parameters such as atypical lymphocytosis and the type of drug involved can help predict it.

KEYWORDS: DRESS syndrome; Exanthema; Carbamazepine; Dermatitis.

ANTECEDENTES

El síndrome DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) es una reacción cutánea farmacológica adversa, acompañada de eosinofilia y síntomas sistémicos, asociada frecuentemente con fármacos anticonvulsivos: fenitoína, fenobarbital y carbamazepina, u otro tipo de fármacos, como alopurinol, sulfonamidas, minociclina o vancomicina, que puede ocasionar afección multiorgánica. El daño sistémico puede incluir diversos órganos: hígado, riñón, corazón, pulmón, tubo gastrointestinal y la función tiroidea.¹ La afección hepática es la reportada con más frecuencia (hasta en un 75% de los casos) y puede ocasionar desde elevación de enzimas hepáticas hasta hepatitis fulminante.^{2,3,4} Las manifestaciones cutáneas típicas son las erupciones morbiliformes diseminadas o generalizadas, que pueden acompañarse de prurito.⁴ El diagnóstico es clínico y puede ser orientado por los criterios del regiSCAR, que incluyen características bioquímicas, clínicas (por las características del exantema y su extensión) e histopatológicas.⁵ Debe hacerse vigilancia bioquímica para identificar complicaciones sistémicas mediante biometría hemática, pruebas de función hepática, tiempos de coagulación, concentraciones de azoados, radiografía o tomografía de tórax, electrocardiograma, perfil tiroideo, además de marcadores séricos de inflamación como PCR y VSG. El tratamiento es

de soporte y sintomático, debe suspenderse el fármaco causal e indicar antihistamínicos (tipo h1) y esteroides.⁶

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 20 años, sin antecedentes crónico-degenerativos de importancia, quien acudió a consulta por una erupción, posterior a 13 días de haber iniciado tratamiento con carbamazepina, una tableta de 200 mg cada 24 horas, indicada por un médico general en medio privado. La paciente refirió haber manifestado manchas, inicialmente en la región abdominal, con posterior diseminación, acompañadas de prurito intenso sin predominio de horario y fiebre cuantificada hasta de 39.7 °C.

A la exploración física (**Figura 1**) se observó una dermatosis generalizada, sin afectar las palmas, las plantas y las mucosas, constituida por exantema morbiliforme, con lesiones que confluían en placas de mayor tamaño, de bordes irregulares definidos.

Evolución

Los hallazgos clínicos y el antecedente de consumo de carbamazepina fueron criterios para establecer el diagnóstico de síndrome DRESS y definir su admisión hospitalaria, durante la cual se evidenció elevación brusca de enzimas



Figura 1. Exantema morbiliforme con lesiones que confluyen formando placas de mayor tamaño, de bordes irregulares definidos.

hepáticas que coincidieron con la generalización de las lesiones cutáneas. Tuvo un pico máximo de elevación de transaminasas a los 15 días de evolución desde el inicio del padecimiento, con posterior disminución gradual hasta llegar a la remisión, tres días posteriores al pico. **Figura 2**

El estudio histopatológico reportó: dermatitis crónica superficial, perivascular moderada. La paciente cursó con adecuada respuesta al tratamiento que consistió en un esquema inicial de 60 mg de dexametasona cada 8 horas (a los 15 días de evolución) y posteriormente prednisona a dosis de 100 mg cada 24 horas a reducción progresiva. Se advirtió reducción de las concentraciones de transaminasas a los tres días de iniciado el esquema inicial y disminución gradual de la extensión del exantema hasta su remisión, por lo que la paciente recibió el alta hospitalaria.

DISCUSIÓN

La epidemiología del síndrome DRESS en México es mal conocida, pues son pocos los

estudios y reportes de caso publicados. En 2003 se llevó a cabo un estudio con 56 pacientes del Hospital General Dr. Manuel Gea González acerca de las características de las reacciones adversas a fármacos y se determinó el porcentaje de reacciones cutáneas por medicamentos y los fármacos asociados con más frecuencia: trimetoprima con sulfametoxazol (12.3%) y piroxicam (10.7%). La carbamazepina se asoció en un 7.6%.⁷

Las reacciones cutáneas adversas a medicamentos representan del 0.1 al 5% de los efectos adversos más comunes, por lo que es importante identificarlas de forma temprana para evitar complicaciones potencialmente fatales. En México se ha reportado que aproximadamente el 0.67% de casos en la consulta dermatológica general corresponde a esta afección.⁸

Se ha reportado daño orgánico específico en el síndrome DRESS; la lesión hepática es la reportada con más frecuencia hasta en un 75-80%^{2,9} y sobreviene, incluso, antes de las manifestaciones cutáneas.¹⁰ El daño hepático puede clasificarse de diferentes maneras, los dos tipos principales son el intrínseco y el idiosincrático. La lesión hepática intrínseca suele ser dependiente de la dosis de fármaco consumida y se manifiesta en poco tiempo posterior a la ingestión. Su mecanismo de producción es el daño químico directo por el fármaco ingerido o sus metabolitos, mientras que en el de tipo idiosincrático se refiere un tiempo de aparición más retardado e impredecible y, a su vez, puede subdividirse en los tipos alérgico o no alérgico. En la reacción alérgica suele haber daño adicional en otros órganos.² Es posible caracterizar la lesión hepática de acuerdo con el perfil de función hepática, en el que puede manifestarse de tres formas: patrón colestásico, hepatocelular y mixto. El patrón colestásico es el más frecuente y se caracteriza por elevación de las transaminasas y la fosfatasa alcalina, mientras que el patrón hepatocelular se manifiesta con elevación de transaminasas,

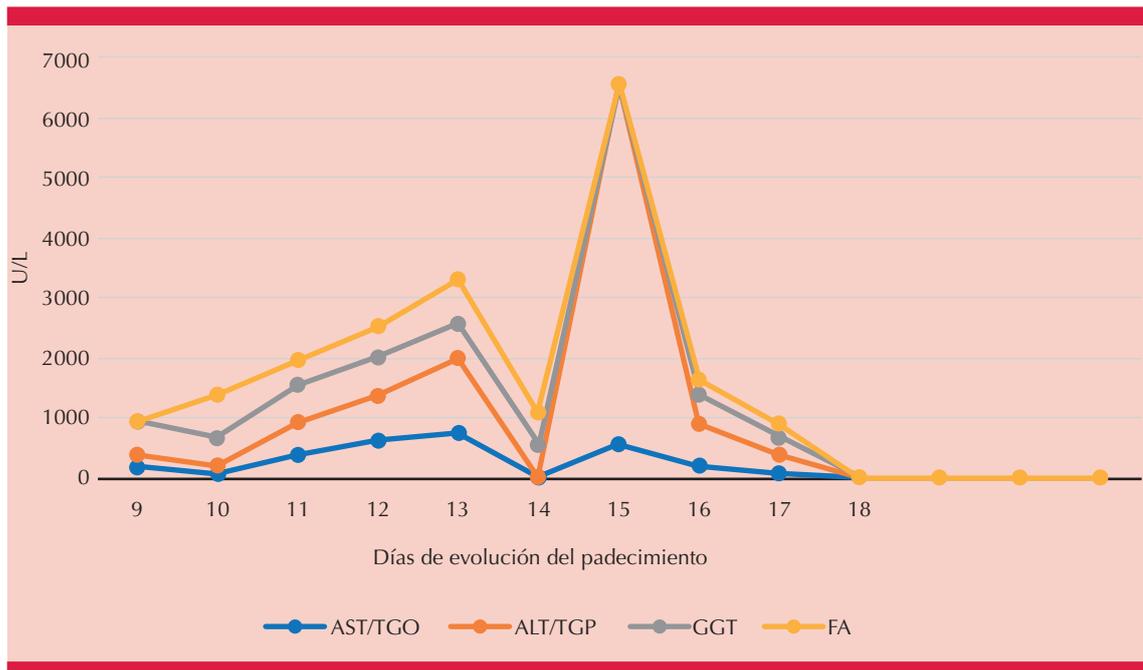


Figura 2. Representación gráfica de marcadores séricos de funcionamiento hepático en relación con los días de evolución del padecimiento.

AST/TGO: aspartato aminotransferasa-transaminasa glutámico oxalacética; ALT/TGP: alanino aminotransferasa-transaminasa glutámico-pirúvica; GGT: gamma-glutamyl transferasa; FA: fosfatasa alcalina.

pero mínima elevación de fosfatasa alcalina. La variable mixta tiene características combinadas de los dos previos.

El patrón hepatocelular tiende a afectar a pacientes más jóvenes, mientras que el colestásico se observa en pacientes adultos mayores de manera más frecuente. Destacan como características del patrón hepatocelular que puede causar lesión hepática más severa con una duración más prolongada, incluso, posterior al alivio de las lesiones cutáneas.² Se han descrito mecanismos de lesión orgánica, como infiltración tisular eosinofílica o linfocítica asociada con interleucina 5. La hipereosinofilia puede dañar otros órganos y causar neumonitis, nefritis intersticial, carditis, pancreatitis, tiroiditis o encefalitis.^{2,9}

El síndrome DRESS es una farmacodermia que puede cursar con importante daño orgánico;

puede ser fatal, incluso, en 5-10% de los casos, por lo tanto, la vigilancia bioquímica estrecha de los pacientes es de especial importancia; destacan las pruebas de función hepática y la búsqueda intencionada de daño en otros órganos.² Las manifestaciones clínicas del síndrome DRESS pueden clasificarse según el fenotipo cutáneo, las categorías son: exantema papular urticariano, eritema morbiliforme, eritrodermia exfoliativa o lesiones tipo eritema multiforme.⁴ En la paciente del caso las lesiones cutáneas al ingreso fueron compatibles con el fenotipo eritema morbiliforme, acompañadas de considerable elevación de transaminasas.

Además del fenotipo cutáneo existen parámetros determinados que pueden ayudar a predecir la lesión hepática: la linfocitosis atípica, el tipo de fármaco implicado y que la causa se haya relacionado con reactivación viral (virus herpes

tipo 6 o 7, de Epstein-Barr, citomegalovirus o parvovirus B19).^{9,10} La paciente del caso evolucionó con lesión hepática caracterizada como de tipo hepatocelular y mostró favorable evolución clínica, con mejoría no lineal en las pruebas de función hepática y sin secuelas funcionales. Se ha reportado en estudios de cohorte una duración más prolongada de la lesión hepática en pacientes jóvenes, que puede persistir, incluso, en los pacientes en los que el exantema ha desaparecido, aunado a concentraciones más elevadas de AST y ALT, por lo que, en general, se han prescrito dosis más altas de esteroide.¹⁰

CONCLUSIONES

Se considera una posibilidad a futuro relacionar los fenotipos cutáneos descritos con el tipo y severidad de la lesión hepática con la que cursan los pacientes; sin embargo, hasta el momento los datos son limitados y sólo se ha relacionado con el fenotipo eritema multiforme. En lo sucesivo deberá proyectarse una mejor caracterización de los fenotipos cutáneos y su relación con el daño sistémico para encontrar nuevas conclusiones al respecto. Actualmente existen otros marcadores para predecir de manera más efectiva el daño hepático: el tipo de fármaco implicado en el padecimiento (alopurinol, sulfas, antibióticos beta-lactámicos, antiepilépticos) o datos de laboratorio, como la linfocitosis atípica o, incluso, relación del síndrome con una posible reactivación viral. Lo anterior debe incluirse en la evaluación de todo paciente con síndrome DRESS, lo que puede repercutir en la mortali-

dad, que actualmente se estima en 5-10%, con insuficiencia hepática como la principal causa.⁵

REFERENCIAS

1. Calle A, Aguirre N, Ardila J, et al. DRESS Syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organ J* 2023; 16 (3): 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100673>
2. Martínez-Cabriales S, Shear N, Gonzalez-Moreno E. Liver involvement in the drug reaction, eosinophilia, and systemic symptoms syndrome. *World J Clin Cases* 2019; 7 (6): 705-716. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v7.i6.705>
3. Behera S, Das S, Xavier A, et al. DRESS syndrome: a detailed insight. *Hosp Pract (1995)* 2018; 46 (3): 152-162. <https://doi.org/10.1080/21548331.2018.1451205>
4. Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, et al. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS Syndrome. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2020; 30 (4): 229-253. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0480>
5. Walsh S, Diaz-Cano S, Higgins E, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: is cutaneous phenotype a prognostic marker for outcome? A review of clinicopathological features of 27 cases. *Br J Dermatol* 2013; 168 (2): 391-401. <https://doi.org/10.1111/bjd.1208>
6. Schunkert E, Divito S. Updates and insights in the diagnosis and management of DRESS syndrome. *Curr Dermatol Rep* 2021; 10 (4): 192-204.
7. Hernández-Salazar A, Vega-Memije E, Hojyo-Tomoka M. Epidemiología de las reacciones cutáneas adversas a fármacos, en el Servicio de Dermatología del Hospital General Dr. Manuel Gea González. *Dermatol Rev Mex* 2011; 55 (6): 327-33.
8. Suástegui-Rodríguez I, Campos-Jiménez K, Domínguez-Cherit J, et al. Reacciones cutáneas adversas a medicamentos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2018; 56 (1): 64-70.
9. Duong T, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs. *Lancet* 2017; 390 (10106): 1996-2011. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30378-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30378-6)
10. Lin I, Yang H, Strong C, et al. Liver Injury in patients with DRESS. A clinical study of 72 cases. *J Am Acad Dermatol* 2015; 72 (6): 984-991. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2015.02.1130>