

<https://doi.org/10.24245/dermatolrevmex.v66i6.8308>

Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) asociada con beta-lactámico. Comunicación de un caso con evolución favorable

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) associated to beta-lactam. A report of a case with favorable evolution.

Alan García-Hernández,¹ Héctor Marín-Vera,² Elizabeth Citlalli Ramos-López,¹ Gabriela del Pilar Morales-Frausto,¹ Roberto Arenas-Guzmán³

Resumen

ANTECEDENTES: El síndrome DRESS (reacción por fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos) se asocia con la exposición a ciertos medicamentos; es potencialmente mortal, con manifestaciones dermatológicas y daño visceral significativo. El tratamiento principal es el retiro de medicamento sospechoso de manera inmediata, así como la administración de corticosteroides sistémicos.

CASO CLÍNICO: Paciente femenina de 61 años, quien tras dos semanas de consumo de ampicilina manifestó una dermatosis generalizada que no afectaba las plantas ni las palmas, caracterizada por una erupción cutánea morbiliforme generalizada y placas eritematosas confluentes, pruriginosas y dolorosas acompañadas de descamación laminar en la cara y edema en los labios y la mucosa oral, con tendencia a la simetría, de dos semanas de evolución. En los exámenes de laboratorio destacó leucocitosis a expensas de eosinofilia y linfocitosis, así como alteración del funcionamiento renal y hepático. El estudio histopatológico describió hiperqueratosis, espongirosis e infiltrados inflamatorios en la dermis superficial, correspondiente a una dermatitis reaccional.

CONCLUSIONES: El síndrome DRESS es una afección poco frecuente y potencialmente fatal, que debe sospecharse ante una erupción morbiliforme, fiebre, hipereosinofilia, así como daño visceral, con la finalidad de establecer el diagnóstico y tratamiento oportunos para evitar complicaciones como insuficiencia multiorgánica, así como la muerte, ya que ésta se ha descrito hasta en un 20% de los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Ampicilina; síndrome de hipersensibilidad a fármacos; exantema; lesión renal aguda; insuficiencia hepática aguda; eosinofilia; síndrome DRESS.

Abstract

BACKGROUND: DRESS syndrome (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) is associated with exposure to certain drugs. It is potentially fatal (20%), with significant dermatological manifestations and visceral involvement. The main treatment is the immediate withdrawal of the suspected drug, as well as the use of systemic corticosteroids.

CLINICAL CASE: A 61-year-old female patient, who, after two weeks of ampicillin consumption, presented a generalized morbilliform skin rash, non-involving soles and

¹ Residente de Medicina Interna. Universidad Quetzalcóatl de Irapuato, Irapuato, Guanajuato, México.

² Internista, Servicio de Medicina Interna.

Clínica Hospital ISSSTE Irapuato, Irapuato, Guanajuato, México.

³ Dermatólogo, Departamento de Micrología, Hospital General Dr. Manuel Gea González, Ciudad de México, México.

Recibido: octubre 2022

Aceptado: diciembre 2022

Correspondencia

Alan García Hernández
algh061292@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

García-Hernández A, Marín-Vera H, Ramos-López EC, Morales-Frausto GP, Arenas-Guzmán R. Reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) asociada con beta-lactámico. Comunicación de un caso con evolución favorable. Dermatol Rev Mex 2022; 66 (6): 696-702.

palms, and also itchy and painful symmetrical erythematous plaques with lamellar scaling on the face and edema of lips and oral mucosa. Laboratory tests showed leukocytosis with eosinophilia and lymphocytosis as well as impaired kidney and liver function. The histopathological study described hyperkeratosis, spongiosis, and inflammatory infiltrates in the superficial dermis.

CONCLUSIONS: DRESS syndrome is a rare and potentially fatal drug reaction, which should be suspected in the presence of a morbilliform rash, fever, hypereosinophilia, as well as visceral involvement, to establish a timely diagnosis and treatment to avoid complications such as multi-organ failure, as well as mortality.

KEYWORDS: Ampicillin; Drug hypersensitivity syndrome; Exanthema; Acute kidney injury; Acute liver failure; Eosinophilia; DRESS syndrome.

ANTECEDENTES

La reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos, llamada por sus siglas en inglés síndrome DRESS, se caracteriza por ser un tipo de farmacodermia con manifestaciones en la piel, las mucosas, los anexos y múltiples órganos, como el riñón, el hígado y el corazón, principalmente.¹

El síndrome DRESS es una enfermedad poco frecuente, su incidencia es de 10 casos por millón en un año, aunque es más frecuente que el síndrome de Stevens-Johnson y la necrólisis epidérmica tóxica. No tiene predilección por sexo ni edad, aunque la mediana de edad a la que ocurre es a los 51 años en hombres y a los 54 años en mujeres. Es una afección difícil de diagnosticar por diversas características clínicas y hallazgos de laboratorio anormales.²

Hasta la fecha no se ha descrito en la bibliografía su fisiopatología concisa, pero se sabe que es mediada por linfocitos T, donde se involucran dos mecanismos patogénicos definidos: la respuesta inmunitaria específica a medicamento y reactivación de virus.¹

Un individuo con una respuesta inmunitaria específica al fármaco, para iniciar con síndrome DRESS, se considera un tipo de hipersensibilidad tipo IV que se ha demostrado *in vitro* linfocitos T CD4+ y CD8+, produciendo gran cantidad de moléculas inflamatorias, principalmente el interferón gamma y el factor de necrosis tumoral alfa, así como IL-4, IL-5 e IL-13, reclutando eosinófilos y macrófagos cutáneos a través del receptor específico ST2.³

En el mecanismo de reactivación de virus, principalmente en el virus del herpes humano 6 (VHH-6), en estados de inmunosupresión, existe una proporción disminuida en inmunoglobulinas séricas, como IgG, IgM e IgA y de las células B circulantes.⁴

Los medicamentos asociados particularmente con síndrome DRESS son los antimetabólicos aromáticos, alopurinol, sulfonamidas, minociclina y vancomicina. No obstante, hay medicamentos de menor riesgo, algunos como betalactámicos, AINE (celecoxib, ibuprofeno, diclofenaco), olanzapina, fluoxetina, imatinib, sorafenib, omeprazol y raltegravir.^{5,6}

Los factores de riesgo del síndrome DRESS incluyen: algunos alelos de antígenos leucocitarios específicos de fármacos, polifarmacia, infecciones virales, polimorfismos enzimáticos en genes que codifican enzimas metabolizadoras de medicamentos (citocromo p450) y fenotipo N-acetilador lento.⁴

Para el diagnóstico del síndrome DRESS debemos basarnos en los criterios diagnósticos RegiSCAR (*European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs and Collection of Biological Samples*) que se muestran en el **Cuadro 1**.¹

Estamos obligados a incluir en el diagnóstico diferencial otras eritrodermias, exantemas de infecciones virales, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y pustulosis exantemática generalizada.⁷

CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 61 años, profesora jubilada, originaria de Ciudad Madero, Tamaulipas, y residente de Irapuato, Guanajuato; católica, con licenciatura completa, soltera. Entre los antecedentes de importancia destacó diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, alérgica a penicilina, teniendo como reacción

sólo exantema en una ocasión, no especificó la última reacción.

La paciente acudió al servicio de urgencias por padecer una dermatosis generalizada que no afectaba las plantas ni las palmas, caracterizada por una erupción cutánea morbiliforme generalizada y placas eritematosas confluentes, pruriginosas y dolorosas, acompañada de descamación laminar en la cara, así como edema en los labios y la mucosa oral, con tendencia a la simetría, de dos semanas de evolución. **Figura 1**

Al interrogatorio dirigido, la paciente refirió recibir tratamiento con ampicilina vía oral prescrito por un médico debido a una infección de las vías respiratorias superiores. Refirió consumo crónico de naproxeno, piroxicam y aplicación de parches de buprenorfina secundario a hernias discales en la región L2-L3.

Durante su ingreso se reportaron los siguientes resultados de laboratorio: Hb 11.8 g/dL, Hto 37.2%, VCM 84 fl, leucocitos 20.49/μL, eosinófilos 12.6%, linfocitos 33.8%, monocitos 9.7%, neutrófilos 41.8%, linfocitos atípicos 6.93%, plaquetas 399,000/μL, glucosa: 120, BUN: 86, creat: 3.84, urea: 184, TGO: 231, TGP: 158, albúmina: 2.6, fosfatasa alcalina: 463, DHL: 403. Examen general de orina: amarillo claro, turbio, proteínas 30 mg/dL, hemoglobina +++, leucocitos +++, bacterias abundantes, leucocitos 48-50 p/c, eritrocitos normomórficos.

Se realizó toma de biopsia de piel a su ingreso en lesión activa del antebrazo derecho, fragmento de piel irregular de 1 x 0.3 cm, marrón claro y rugosa, con los siguientes hallazgos histopatológicos: la epidermis con hiperparaqueratosis focal e hiperpigmentación de la capa basal además de espongirosis, la dermis superficial mostró ruptura de fibras elásticas con basofilia y edema, además de extravasación de eritrocitos, había abundante infiltrado inflamatorio perivascular e intersticial

Cuadro 1. Criterios de diagnóstico del síndrome DRESS según el consenso japonés por el RegiSCAR¹

1. Erupción aguda
2. Reacción sospechosa relacionada con el fármaco
3. Hospitalización
4. Anormalidades de laboratorio (al menos uno presente)
 - Linfocitos por encima o por debajo de lo normal
 - Eosinofilia
 - Trombocitopenia
5. Afectación de más de un órgano interno
6. Fiebre mayor de 38°C
7. Ganglios linfáticos con aumento de tamaño en más de dos sitios

Debe reunir los tres primeros criterios obligatoriamente y al menos uno de los cuatro siguientes.



Figura 1. Descamación laminar en la cara, edema en los labios y erupción morbiliforme, con placas eritematosas, pruriginosas en los miembros inferiores.

conformado principalmente por linfocitos, se acompañaba de células plasmáticas y leucocitos polimorfonucleares con algunos eosinófilos y había disposición perivascular y exocitosis al epitelio. **Figura 2**

DISCUSIÓN

El síndrome DRESS se considera una hipersensibilidad retardada tipo IV, que no se comprende en su totalidad; varios autores coinciden con la interacción compleja entre la predisposición genética en grupos específicos de alelos de antígenos leucocitarios humanos (HLA) y la exposición a determinados medicamentos.⁸

Existe una larga lista de fármacos relacionados que se dividen en medicamentos de alto riesgo y bajo riesgo. Los medicamentos de alto riesgo se consideran los antiepilépticos aromáticos (carbamazepina, fenobarbital, lamotrigina), sulfonamidas, vancomicina y medicamentos

antituberculosos (rifampicina, etambutol, isoniazida, pirazinamida). Los medicamentos de bajo riesgo son los beta-lactámicos (amoxicilina, ampicilina, piperacilina), AINE (celecoxib, ibuprofeno, diclofenaco), olanzapina, fluoxetina y omeprazol.^{6,9}

En un consenso en Estados Unidos el síndrome DRESS se atribuyó a los antibióticos hasta en un 74%, los beta-lactámicos representan el 23% de éstos. Algunos estudios informaron que los casos inducidos por antibióticos son menos graves que por exposición a alopurinol o antiepilépticos.¹⁰

La paciente recibió un tratamiento de ampicilina durante 7 días, que fue el desencadenante de su enfermedad, que se asoció con su administración dos semanas previas, sumándose su hipertensión arterial sistémica. Cronológicamente la paciente tuvo lesiones dermatológicas y daño visceral posterior a las dos semanas de exposición al medicamento.

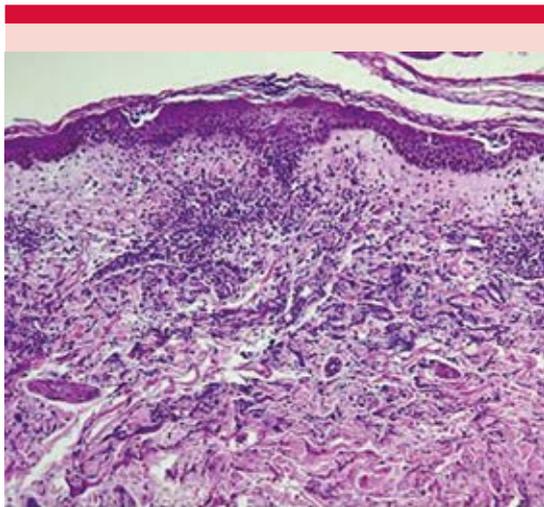


Figura 2. Estudio histopatológico: hiperqueratosis, espongiosis e infiltrado inflamatorio en la dermis superficial; linfocitos, células plasmáticas y leucocitos polimorfonucleares con algunos eosinófilos con disposición perivascular (HE 20x).

El síndrome DRESS es una manifestación tardía que generalmente ocurre en dos a seis semanas, inclusive después de tres meses. Los síntomas pueden aparecer rápidamente o ser inespecíficos (llamado fase de latencia), como fiebre, malestar general y linfadenopatía.¹¹

Las manifestaciones dermatológicas se acompañan de exantema morbiliforme que afecta la cara, el tronco, ambas extremidades y que tiende a generalizarse; en algunos pacientes puede aparecer una dermatitis exfoliativa.⁷ Los signos y síntomas asociados con síndrome DRESS son fiebre igual o mayor de 38.5°C (75 a 90%), linfadenopatía (54-65%) y anomalías hematológicas [eosinofilia (82-95%), leucocitosis (95%), neutrofilia (78%), linfocitosis (25-52%), monocitosis (69%) y linfocitos atípicos (35-67%)]. Un 90% de los casos con los signos y síntomas descritos se relacionan con daño visceral.¹² La extensión y el tipo de lesión de órganos varían. La afectación de al menos un

órgano interno ocurre en aproximadamente el 90% de los individuos. El 35% pueden tener dos órganos internos afectados, y hasta el 20% pueden tener más de dos órganos afectados; pueden ser el hígado, el riñón, el corazón y raramente gastrointestinales.

Nuestra paciente tenía aumento de la creatinina y disminución de la tasa de filtrado glomerular, así como pruebas de funcionamiento hepático alteradas.

El síndrome DRESS es una afección desafiante debido a su similitud con otras reacciones cutáneas. Actualmente no se cuenta con un estudio para confirmar o excluir el diagnóstico, sin embargo, se cuenta con el sistema de puntuación del Registro de reacciones adversas cutáneas graves (RegiSCAR), que es útil como validación retrospectiva en casos de sospecha, definiendo cuatro niveles de certeza que son: excluido, posible, probable y definitivo.¹²

La paciente tenía fiebre, dermatosis generalizada que afectaba la cara, el tronco y las extremidades, caracterizada por erupción eritematosa morbiliforme, eosinofilia, lesión renal aguda e insuficiencia hepática aguda, cumpliendo una puntuación de RegiSCAR de 6 puntos para el diagnóstico de síndrome DRESS definitivo. El estudio histopatológico de la piel puede ser de utilidad, mostrando espongiosis e infiltrados de linfocitos y eosinófilos, lo cual se reportó en los hallazgos de patología; debemos recordar que no es un estudio específico para su diagnóstico.¹³

Este padecimiento tiene amplia heterogeneidad de diagnósticos diferenciales por su manifestación clínica y ambigüedad, por lo que se incluyen: pustulosis exantemática generalizada aguda, síndrome de Stevens-Johnson-necrólisis epidérmica tóxica (SJS-TEN), linfoma angioinmunoblástico de células T, lupus eritematoso cutáneo agudo, infecciones virales (citomega-

lovirus, sarampión, infección por VIH, hepatitis viral y dengue) y síndromes hipereosinofílicos.¹⁴

A la paciente del caso comunicado se le informó que lo que le provocó esta reacción fue la exposición a beta-lactámico, por lo que se le indicó que no lo consumiera en un futuro y que deberá advertirle a su médico. Se inició con 250 mg de metilprednisolona vía intravenosa cada 24 horas durante 7 días, con lo que tuvo mejoría clínica y en estudios bioquímicos. El tratamiento de primera línea en estos pacientes es la administración de glucocorticoides sistémicos por vía oral; sin embargo, existe un consenso de expertos que concuerdan con la administración de metilprednisolona con un régimen alternativo de metilprednisolona intravenosa (250 a 500 mg al día durante dos a cuatro días) y de prednisolona oral. También se ha sugerido para los casos graves 1 mg/kg al día disminuido durante 8 a 12 semanas.¹⁵

La administración de fármacos inmunosupresores, como ciclosporina o de inmunoglobulina intravenosa, está indicada como terapia de segunda línea en pacientes con síndrome DRESS grave o afección de órganos; sin embargo, nuestra paciente respondió favorablemente a la monoterapia con corticosteroide sistémico, medidas de soporte y cuidados de la piel. Después del tratamiento la paciente tuvo mejoría clínica, bioquímica y hematológica, por lo que egresó a los 7 días de hospitalización, con seguimiento por el servicio de medicina interna y dermatología.

Los pacientes tienen recuperación completa en semanas a meses, después de abstinencia del medicamento; los supervivientes del síndrome DRESS deben someterse a vigilancia durante dos años por complicaciones a largo plazo, como anemia hemolítica autoinmunitaria, lupus eritematoso sistémico, tiroiditis autoinmunitaria, vitíligo, alopecia areata-universal y diabetes tipo

1.^{16,17} Actualmente nuestra paciente continúa en vigilancia sin padecer alguna complicación de las mencionadas.

REFERENCIAS

- Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol* 2007; 156 (5): 1083-1084. doi:10.1111/j.1365-2133.2007.07807.x.
- Cardones AR. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Clin Dermatol* 2020; 38 (6): 702-711. doi:10.1016/j.clindermatol.2020.06.008.
- Cho YT, Yang CW, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An interplay among drugs, viruses, and immune system. *Int J Mol Sci* 2017; 18 (6): 1243. doi:10.3390/ijms18061243.
- Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, Alamar R, et al. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS Syndrome. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2020; 30 (4): 229-253. doi:10.18176/jiaci.0480.
- Sharifzadeh S, Mohammadpour AH, Tavaneae A, Elyasi S. Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol* 2021; 77 (3): 275-289. doi:10.1007/s00228-020-03005-9.
- Shiohara T, Mizukawa Y. Drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS)/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An update in 2019. *Allergol Int* 2019; 68 (3): 301-308. doi:10.1016/j.alit.2019.03.006
- Arenas R. Capítulo 11 Dermatitis medicamentosas en *Dermatología séptima edición: Atlas, diagnóstico y tratamiento*. Ciudad de México; McGraw- Hill, 2019: 81-89.
- Hung SI, Chung WH, Liou LB, Chu C, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol [published correction appears in *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005; 102 (17): 6237]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102 (11): 4134-4139. doi:10.1073/pnas.0409500102.
- Lam BD, Miller MM, Sutton AV, Peng D, Crew AB. Vancomycin and DRESS: A retrospective chart review of 32 cases in Los Angeles, California. *J Am Acad Dermatol* 2017; 77 (5): 973-975. doi:10.1016/j.jaad.2017.05.041.
- Wolfson AR, Zhou L, Li Y, Phadke NA, Chow OA, Blumenthal KG. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome identified in the electronic health record allergy module. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7 (2): 633-640. doi:10.1016/j.jaip.2018.08.013.
- Soria A, Bernier C, Veyrac G, Barbaud A, Puymirat E, Milpied B. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms may occur within 2 weeks of drug exposure:

- A retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82 (3): 606-611. doi:10.1016/j.jaad.2019.09.036.
12. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol* 2013; 169 (5): 1071-1080. doi:10.1111/bjd.12501.
 13. Ortonne N, Valeyrie-Allanore L, Bastuji-Garin S, Wechsler J, et al. Histopathology of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome: a morphological and phenotypical study. *Br J Dermatol*. 2015;173(1):50-58. doi:10.1111/bjd.13683.
 14. Lee HY, Walsh S, Creamer D. Initial presentation of DRESS: often misdiagnosed as infections. *Arch Dermatol* 2012; 148 (9): 1085-1087. doi:10.1001/archdermatol.2012.1079.
 15. Natkunarajah J, Goolamali S, Craythorne E, Benton E, et al. Ten cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) treated with pulsed intravenous methylprednisolone. *Eur J Dermatol* 2011; 21 (3): 385-391. doi:10.1684/ejd.2011.1300.
 16. Lian BS, Busmanis I, Lee HY. Relapsing course of sulfasalazine-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) complicated by alopecia universalis and vitiligo. *Ann Acad Med Singap* 2018; 47 (11): 492-493.
 17. Ushigome Y, Kano Y, Ishida T, Hirahara K, Shiohara T. Short- and long-term outcomes of 34 patients with drug-induced hypersensitivity syndrome in a single institution. *J Am Acad Dermatol* 2013; 68 (5): 721-728. doi:10.1016/j.jaad.2012.10.017.

Dermatología Comunitaria México AC

Comunica con mucho agrado a todos los interesados, la apertura de su página web que pone a su disposición en la dirección: dermatologiacomunitaria.org.mx

Nuestro objetivo es dar a conocer: quiénes somos, nuestra historia desde los inicios, las etapas por las que hemos atravesado, quiénes han participado en nuestras actividades, las instituciones que nos han apoyado. Cuál es nuestra visión y razón de ser, entre lo que destaca la atención dermatológica a los grupos marginados, la enseñanza constante de la dermatología básica al personal de salud del primer nivel de atención en las áreas remotas y la investigación. Aunque los problemas dermatológicos no son prioritarios por su letalidad, sí lo son por su enorme frecuencia y la severa afectación en la calidad de vida de los que los padecen.

Les mostramos la estructura de nuestros cursos y cómo los llevamos a cabo.

La sección de noticias comparte con los interesados nuestro quehacer mes con mes y el programa anual tiene como objetivo invitarlos a participar en nuestras actividades.

Desde enero de este año está funcionando el Centro Dermatológico Ramón Ruiz Maldonado para personas de escasos recursos y para recibir a los pacientes afectados por las así llamadas enfermedades descuidadas *neglectas*, que nos envía el personal de salud que trabaja en las áreas remotas. Se encuentra ubicado temporalmente en el Fraccionamiento Costa Azul del puerto de Acapulco.

Con un profundo sentido de amistad y reconocimiento le hemos dado este nombre para honrar la memoria de quien fuera uno de los dermatólogos más brillantes de nuestro país, que alcanzó reconocimiento nacional e internacional. Además de haber alentado nuestras actividades participó, acompañado de su familia, en muchas de nuestras jornadas en las comunidades.

En la sección "Contacto" esperamos sus comentarios y sugerencias.

Dr. Roberto Estrada Castañón