



Reporte de caso

Síndrome DRESS por uso de trimetropin sulfametoxazol

Trimethoprim-sulfamethoxazole-induced DRESS syndrome

Walter Chaves Santiago MD^a
Alejandro Dueñas MD^b
Elvis Gómez MD^c
Tatiana Rincón MD^d
Carolina Salas MD^d

^a Jefe del Servicio de Medicina Interna Hospital de San José. Profesor Asociado Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

^b Residente II de Medicina Interna Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

^c Residente II de Dermatología. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá DC, Colombia.

^d Médico General, Hospital de San José. Bogotá DC, Colombia.

RESUMEN

El término DRESS se usó por primera vez en 1996 haciendo énfasis en una reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas cutáneos y sistémicos. Está incluido en la triada de reacciones medicamentosas mortales con el exantema pustuloso generalizado agudo y el síndrome de Stevens Johnson/necrosis epidérmica tóxica. En este reporte se presenta una reacción cutánea en paciente femenina en el Hospital de San José de Bogotá, en quien se diagnosticó síndrome DRESS por uso de trimetropin-sulfametoxazol, se discute la fisiopatología, diagnóstico, presentación clínica y tratamiento.

Palabras clave: hipersensibilidad a medicamentos, sulfonamidas, trimetoprim, síndrome de hipersensibilidad multiorgánica retardada inducida por medicamentos, síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos.

© 2021 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Fecha recibido: mayo 14 de 2020
Fecha aceptado: octubre 15 de 2021

Autor para correspondencia.
Dr. Walter Chaves
wgcs1973@gmail.com

DOI
10.31260/RepertMedCir.01217372.1112

Citar este artículo así: Chaves Santiago W, Dueñas A, Gómez E, Rincón T, Salas C. Síndrome DRESS por uso de trimetropin sulfametoxazol. Repert Med Cir. <https://doi.org/10.31260/Repert Med Cir.01217372.1112>

ABSTRACT

The term DRESS was introduced in 1996 to describe a drug reaction with eosinophilia, skin eruption and systemic symptoms. Potentially fatal drug reactions include three distinct entities: DRESS syndrome, acute generalized exanthem and Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. We report a case of DRESS syndrome in a female patient who attended Hospital de San José in Bogotá, for presenting a cutaneous reaction induced by trimethoprim/sulfamethoxazole. The physiopathology, diagnosis, clinical features and treatment, are outlined herein.

Key words: Drug hypersensitivity, sulphonamides, trimethoprim, drug-induced delayed multi-organ hypersensitivity syndrome, drug-induced hypersensitivity syndrome

© 2021 Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud - FUCS.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

INTRODUCCIÓN

Desde 1940 existen reportes en la literatura de síndromes de hipersensibilidad cutánea a medicamentos, la primera descripción de la entidad ahora conocida como DRESS, fue hecha en 1959 por Sídney Saltzstein quien utilizó el término “linfoma inducido por medicamentos” para describir dos reacciones adversas cutáneas y hallazgos histológicos compatibles con linfoma.¹ En la actualidad se considera potencialmente mortal que incluye una erupción cutánea grave, fiebre, anomalías hematológicas (eosinofilia o linfocitos atípicos) y afectación de órganos internos. Además se caracteriza por presentar la mayoría de sus manifestaciones clínicas de manera tardía, por lo general 2 a 6 semanas después del inicio de la farmacoterapia, fisiopatológicamente se manifiesta por una rica expresión de carácter inmunológico, siendo el principal tratamiento el cese del fármaco responsable y el uso de corticoesteroides.^{2,3} En este reporte se discute la definición, la fisiopatología, los diferentes criterios diagnósticos, y el abordaje y se resaltarán la importancia del diagnóstico oportuno y el abordaje inicial ante un paciente con DRESS.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente femenina de 20 años sin antecedentes patológicos de importancia, que ingresa por cuadro de 6 días de evolución consistente en picos febriles no cuantificados, cefalea occipital, fosfenos, tinnitus, fotofobia y fonofobia concomitante con dolor abdominal generalizado, odinofagia y múltiples episodios diarreicos y eméticos, quien informa consumo de trimetropim sulfametoxazol durante 23 días en contexto terapéutico para acné. La valoración inicial consideró posibles pródomos virales indicando tratamiento con antieméticos, sales de rehidratación oral y se da egreso. Regresa por persistencia de la sintomatología, además de rash cutáneo generalizado e ictericia. Al examen físico inicial hay variables clínicas de respuesta inflamatoria

sistémica (taquicardia, taquipnea, fiebre), signos de deshidratación grado II, sin adenomegalias, dolor abdominal difuso, tinte icterico y eritrodermia que comprometía el tronco, dorso y extremidades (**figuras 1,2 y 3**). A nivel paraclínico el hemograma reveló neutrofilia, eosinofilia, anemia de volúmenes normales, función renal con elevación de azoados y lesión renal aguda AKIN II, transaminasas en rango de lesión hepatocelular, e hiperbilirrubinemia a expensas de la directa. La ecografía abdominal total demuestra leve hepatomegalia sin evidenciar colelitiasis. Dentro del enfoque diagnóstico era necesario descartar síndrome biliar obstructivo, el que fue excluido por cirugía general. La paciente se deterioró en los días siguientes hasta presentar falla ventilatoria, hipoxemia e hipotensión refractaria a líquidos, requiriendo manejo avanzado de la vía aérea y soporte vasopresor. Ante la sospecha de sepsis de origen abdominal se inició cubrimiento antibiótico de amplio espectro y se trasladó a la unidad de cuidados intensivos. Allí persistió en malas condiciones generales, sin modulación de respuesta inflamatoria sistémica, pese al manejo agresivo instaurado. Con sospecha de afección autoinmune fue valorada por reumatología que al evidenciar las lesiones cutáneas, consideró necesario el concepto de dermatología.

Al examen físico se describió exantema maculopapular mal definido, algunas pústulas no foliculares en abdomen y mama izquierda con áreas de piel sana, comprometiendo el tercio distal de las extremidades superiores al igual que el tronco (SCT 40%). Tinte icterico mucocutáneo, edema simétrico facial y adenopatías cervicales izquierdas no dolorosas menores de 1 cm. Con lo anterior y dado el antecedente de ingesta de trimetropin sulfametoxazol, se considera el síndrome DRESS y se decide realizar biopsia de las lesiones. Ante la sospecha diagnóstica se inicia manejo con pulsos de corticoesteroides con posterior mejoría clínica, recuperación de la función hepática, renal y pulmonar, por lo que se logra extubar, retirar el soporte vasopresor y

continuar manejo en hospitalización. El reporte de la biopsia evidencia histológicamente un infiltrado perivascular linfohistiocitario a manera de manguitos. La erupción cutánea, la biopsia, el compromiso hematológico y sistémico definieron el diagnóstico de síndrome de hipersensibilidad a trimetoprim/sulfametoxazol. Una vez se decide dar egreso continúa con manejo corticoide, se valoró posteriormente en consulta externa por dermatología y medicina interna comprobó una evolución satisfactoria.



Figura 1. Lesiones en espalda y cuello. Fuente los autores.



Figura 2. Lesiones en cara. Fuente: los autores.



Figura 3. Eritrodermia. Fuente: los autores.

DISCUSIÓN

El síndrome DRESS como anotamos antes es una manifestación caracterizada por *rash*, eosinofilia y síntomas sistémicos con un largo periodo de latencia; típicamente se inicia entre 2 y 8 semanas, de iniciado el fármaco pudiendo manifestarse aunque se retire el agente causante.⁴ La clínica presenta una amplia variedad de complicaciones dentro de las cuales están fiebre, *rash*, manifestaciones cutáneas (urticaria, erupción maculopapular, vesículas, bulas, pústulas, edema facial, queilitis y eritrodermia), a nivel sistémico hay eosinofilia y leucocitosis, y como compromiso visceral hepatitis, neumonitis, pericarditis, nefritis y colitis⁵. En la mayoría de las ocasiones se asocia con eosinofilia y leucocitosis.⁶

En un reporte retrospectivo en Francia donde se buscaban los factores de riesgo, estos no fueron bien identificados mientras si se logró con los fármacos asociados: alopurinol (27%), minociclina (20%), anticonvulsivantes (20%), sulfonamidas (13,3%) y otras causas (13,3%).^{4,7} Hablar de la fisiopatología de este síndrome involucra un enfoque a la respuesta inmunológica, pero a pesar de todas las teorías que se han expuesto, aun se considera que no es bien conocida.⁴ Se han formulado tres teorías: la primera donde existe un déficit enzimático responsable del metabolismo de los fármacos con la consecuente degradación tóxica de las propias células, activando la cascada inflamatoria, principalmente a cargo de la interleucina.^{5,8} La segunda comprende asociaciones genéticas de las moléculas tipo HLA, con los medicamentos que causan el cuadro, dentro de los que se pueden encontrar: carbamacepina y alopurinol⁹ y

la tercera es la interacción entre el fármaco y enfermedades virales asociadas a la familia herpes virus, lo cual tiene la predisposición para generar una sobreactivación de las células linfocíticas tipo T.⁸

El diagnóstico del síndrome DRESS es difícil debido a la gran variabilidad de patrones tanto de afección cutánea como en órganos internos, así como por la diversidad de términos usados para la definición de esta entidad clínica como hipersensibilidad inducida por medicamentos, hipersensibilidad multiorgánica tardía inducida por medicamentos y síndrome de hipersensibilidad. Bocquet y col. propusieron los primeros criterios para establecer el diagnóstico los cuales incluyen una erupción cutánea relacionada con fármacos, alteraciones hematológicas (eosinófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$ y linfocitos atípicos) y compromiso sistémico (adenopatías ≥ 2 cm de diámetro; hepatitis con transaminasas al doble de los valores normales, nefritis intersticial, neumonitis y miocarditis). Se requieren de al menos 3 criterios para establecer el diagnóstico de síndrome DRESS.¹⁰ En un esfuerzo por definirlo de manera más precisa se ha creado un sistema de puntuación llamado RegiSCAR (acrónimo del inglés Severe Cutaneous Adverse Reaction: reacciones adversas cutáneas de carácter grave), que constituye un registro europeo que incluye el síndrome de Stevens-Johnson, la necrólisis epidérmica tóxica, la pustulosis exantemática aguda generalizada y el síndrome DRESS, con el fin de delinear cada una de estas entidades. En este sentido, el sistema RegiSCAR ha clasificado los casos de probable DRESS en “no”, “posible”, “probable” y “definitivo”, de acuerdo con el número de criterios diagnósticos cumplidos.⁹ La Sociedad Dermatológica de Japón desarrolló otra serie de criterios en donde incluían la activación del herpes virus 6 (**tabla 1**).¹⁰

Lo anterior evidencia la dificultad para el diagnóstico del síndrome, recordando que es frecuente el compromiso hematológico dado por leucocitosis con eosinofilia y linfocitosis atípica. También se ha reportado anemia aplásica, anemia hemolítica, trombocitopenia e hipogammaglobulinemia como manifestaciones adicionales.¹¹⁻¹³ La presencia del síndrome DRESS por trimetropin es rara, con escasos casos publicados y lo poco que se conoce está relacionado con disminución de las series eritroide, granulocítica y monocítica que este medicamento puede generar, pudiendo llevar a peores desenlaces a estos pacientes.¹⁴ A nivel del manejo se indica principalmente soporte y medidas sintomáticas en donde el pilar del tratamiento es retirar el agente causal, reconstitución de la barrera cutánea, el uso de corticosteroides sistémicos a una dosis de moderada a alta (0,5 a 2 mg/kg por día de prednisona o equivalente) los cuales se mantienen hasta obtener una mejoría clínica y normalización de los parámetros de laboratorio, para luego reducirlos durante las siguientes 8 a 12 semanas.^{8,9}

El tratamiento principal de la hepatitis aguda inducida por los fármacos es la retirada del fármaco causal. Los corticosteroides sistémicos no son beneficiosos en las formas de hepatotoxicidad inducida por fármacos. Los pacientes deben ser seguidos con mediciones bioquímicas seriadas. El daño hepático grave puede evolucionar a una insuficiencia hepática aguda y la única terapia eficaz puede ser el trasplante hepático. El uso de inmunomoduladores como ciclosporina o inmunoglobulina IV tiene evidencia contradictoria, por lo cual su uso se indica como segunda y tercera línea, igualmente no hay estudios que avalen el uso de antivirales, por lo que no se encuentra indicado su uso.^{8,9} En conclusión, se hace un llamado para considerar

Tabla 1. Criterios diagnósticos

Bocquet y col.	RegiSCAR	J-SCAR
<p>Erupción cutánea relacionada con fármacos*</p> <p>Anormalidades hematológicas*: eosinófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$; linfocitos atípicos</p> <p>Afectación sistémica*: adenopatías ≥ 2 cm de diámetro; hepatitis con elevación de transaminasas ≥ 2 veces lo normal; nefritis intersticial; neumonitis intersticial; miocarditis</p>	<p>Erupción cutánea aguda*</p> <p>Hospitalización*</p> <p>Sospecha de reacción causada por fármacos*</p> <p>Fiebre $> 38^\circ C^{**}$</p> <p>Crecimiento de ganglios linfáticos en ≥ 2 sitios**</p> <p>Involucro de ≥ 1 órgano interno**</p> <p>Anormalidades hematológicas**: linfocitosis o linfopenia; eosinofilia; trombocitopenia</p>	<p>Erupción maculopapular desarrollada en más de 3 semanas después de comenzar el tratamiento con algún fármaco</p> <p>Síntomas clínicos persistentes después de la discontinuación del fármaco causal</p> <p>Fiebre $> 38^\circ C$</p> <p>Anormalidades hepáticas (ALT > 100 U/L) o afectación de otros órganos</p> <p>Anormalidades leucocitarias: leucocitosis ($> 11 \times 10^9/L$); linfocitos atípicos ($> 5\%$); eosinofilia ($> 1,5 \times 10^9/L$)</p> <p>Linfadenopatías</p> <p>Reactivación del herpesvirus-6</p>

*Bocquet y col: los 3 criterios son necesarios para el diagnóstico. RegiSCAR. **3 de los 4 criterios son necesarios para el diagnóstico. J-SCAR: el síndrome DRESS clásico se define por la presencia de los 7 criterios, el síndrome DRESS atípico se define por la presencia de los primeros 5 criterios. Basada en Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. J Am Acad Dermatol 2013; 68: 1-14.

las reacciones cutáneas a medicamentos como causas graves que pueden amenazar la vida. Siempre en el portafolio de diagnósticos diferenciales debemos tener presente este tipo de síndromes con el fin de establecer un diagnóstico temprano y así mismo un manejo oportuno.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS

1. Callot V, Roujeau JC, Bagot M, Wechsler J, et al. Drug-induced pseudolymphoma and hypersensitivity syndrome. Two different clinical entities. *Arch Dermatol.* 1996;132(11):1315–1321.
2. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L. The DRESS Syndrome: A Literature Review. *Am J Med.* 2011;124(7):588-97. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.01.017
3. Bellón T. Mechanisms of Severe Cutaneous Adverse Reactions: Recent Advances. *Drug Saf.* 2019;42(8):973-992. doi: 10.1007/s40264-019-00825-2
4. Choquet-Kastylevsky G, Intrator L, Chenal C, Bocquet H, Revuz J, Roujeau JC. Increased levels of interleukin 5 are associated with the generation of eosinophilia in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Br J Dermatol.* 1998;139(6):1026-32. doi: 10.1046/j.1365-2133.1998.02559.x
5. Lonjou C, Thomas L, Borot N, et al. A marker for Stevens- Johnson syndrome: ethnicity matters. *Pharmacogenomics J.* 2006;6(4):265–268. doi: 10.1038/sj.tpj.6500356
6. Kano Y, Shiohara T. Sequential reactivation of herpesvirus in drug-induced hypersensitivity syndrome. *Acta Derm Venereol.* 2004;84(6):484–485.
7. Quintero-Martínez DC, Flores-Arizmendi RA, Torres-Rodríguez L. Síndrome de DRESS asociado con carbamazepina. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015;72(2):2-6. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2015.03.007>
8. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med.* 2011;124(7):588-597. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.01.017
9. Husain Z, Reddy By, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part 1. Clinical perspectives. *Am Acad Dermatol* 2013;68(5):693.e1-14. doi: 10.1016/j.jaad.2013.01.033
10. Peyriere H, Dereure O, Breton H, 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.* 2006;155(2):422–428. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07284.x
11. Shear NH, Spielberg SP. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. In vitro assessment of risk. *J Clin Invest.* 1988;82(6):1826-32. doi: 10.1172/JCI113798
12. Cabrera H. Síndrome de hipersensibilidad a la sulfasalazina. *Act Terap Dermatol.* 2002;25:250.
13. TICSE AGUIRRE, Ray et al. Síndrome de hipersensibilidad por uso de Trimetoprim/sulfametoxazol: Reporte de un caso. *Rev Med Hered.* 2006;17(2):109-114.
14. Karpman E, Kurzrock EA. Adverse reactions of nitrofurantoin, trimethoprim and sulfamethoxazole in children. *J Urol.* 2004;172(2):448-453. doi: 10.1097/01.ju.0000130653.74548.d6

