

Síndrome de DRESS inducido por carbamazepina; reporte de caso

Carbamazepine-induced DRESS syndrome; case report

Valdez-Payán Antonio Israel¹, Rochín-Tolosa Mariana², Ordóñez-Sánchez Karen Yuleth^{2*},
Meza-Machado Lariza², Maldonado-Domínguez Edwin Daniel²

1. Servicio de Medicina Interna, Hospital Civil de Culiacán, Culiacán Sinaloa, México.
2. Servicio de Dermatología y Micología del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa, México.

***Autor de correspondencia:** Dra. Karen Yuleth Ordóñez Sánchez.

Servicio de Dermatología y Micología del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa, Culiacán, Sinaloa México.

Dirección: Álvaro Obregón #1422, Col. Tierra Blanca, CP 80030, Culiacán, Sinaloa, México.

Teléfono: +52 667 358-71-86 drakarenordonez@hotmail.com

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v15.ne.007>

Recibido 11 de noviembre 2024, aceptado 27 de enero 2025

RESUMEN

El síndrome de reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) es una reacción farmacológica cutánea, ocasionada por una reacción de hipersensibilidad mediada por linfocitos T, que se caracteriza por erupción maculopapular, fiebre, eosinofilia, linfadenopatía, anomalías hematológicas y afectación de varios órganos. Los principales fármacos asociados son los anticonvulsivantes aromáticos, las sulfonamidas, antibióticos y antiinflamatorios no esteroideos. El diagnóstico se realiza por los hallazgos clínicos, el antecedente de la introducción de un nuevo fármaco y algunas escalas de puntuación como RegisCAR. El tratamiento se basa principalmente en la identificación y suspensión del fármaco, así como corticoesteroides tópicos en la forma leve y corticoesteroides sistémicos en formas más graves que presenten involucro sistémico. Se presenta a continuación el caso clínico y una breve revisión de la literatura de una paciente con síndrome de DRESS, secundario al consumo de carbamazepina.

Palabras clave: Síndrome de DRESS, eosinofilia, hipersensibilidad, carbamazepina.

ABSTRACT

Drug reaction syndrome with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is a cutaneous drug reaction, caused by a T cell-mediated hypersensitivity reaction, characterized by maculopapular rash, fever, eosinophilia, lymphadenopathy, hematologic abnormalities, and multiorgan involvement. The main associated drugs are aromatic anticonvulsants, sulfonamides, antibiotics and non-steroidal anti-inflammatory drugs. The diagnosis is made based on clinical findings, the history of the introduction of a new drug and some scoring scales such as RegisCAR. Treatment is based mainly on the identification and suspension of the drug as well as topical corticosteroids in the mild form and systemic corticosteroids in more severe forms that present systemic involvement. The clinical case and a brief review of the literature of a patient with DRESS syndrome, secondary to carbamazepine consumption, is presented below.

Keywords: DRESS syndrome, eosinophilia, hypersensitivity, carbamazepine.

Introducción

La reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos, conocida por sus siglas en inglés como DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms) es una reacción de hipersensibilidad mediada por linfocitos

T, severa e idiosincrásica, que se caracteriza por afectación cutánea, fiebre, edema facial, linfadenopatía, anomalías hematológicas e involucro visceral.¹ Se trata de una farmacodermia poco frecuente que en la población general tiene una incidencia de 10 casos por millón de

habitantes. Aun cuando existen reportes de casos en niños, es más común en adultos, sin preferencia por sexo.² Dentro de su etiología los medicamentos más asociados son los anticonvulsivantes aromáticos, sulfonamidas, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y antibióticos, no obstante, en un 10-20% de las veces no se identifica al agente causal.³ Aunque la carbamazepina se considera bien tolerada en la mayoría de los pacientes, también es uno de los antiepilépticos aromáticos que más se relacionan a reacciones cutáneas adversas a medicamentos. Algunas de ellas pueden poner en peligro la vida, como síndrome de Stevens–Johnson, necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de DRESS, o pueden ser leves y autolimitadas como el exantema maculopapular por fármacos.⁴ El objetivo de este trabajo es reportar un caso de síndrome de DRESS secundario a carbamazepina al ser una entidad poco frecuente en nuestro medio.

Presentación del caso

Femenino de 30 años de edad, originaria y residente de Culiacán, Sinaloa, con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada, que comienza tratamiento con carbamazepina y pregabalina 8 semanas previas a su ingreso. Inicia su padecimiento actual con malestar general y fiebre de 38°C por lo que acude con facultativo quien solicita anticuerpos contra dengue con resultado negativo e indica tratamiento con cefa-

losporina de tercera generación, AINE y corticoide intramuscular en dosis única, sin mejoría. Acude nuevamente a valoración 9 días después por persistencia de picos febriles y aparición de una erupción cutánea que inicia en cabeza y se generaliza a tronco, extremidades superiores e inferiores. A su ingreso presenta dermatosis generalizada, constituida por exantema maculopapular purpúrico acompañado con escama fina, blanquecina, no adherente además de excoriaciones y edema de predominio facial (Figura 1), de evolución aguda y pruriginosa. (Figura 2 y Figura 3, respectivamente).

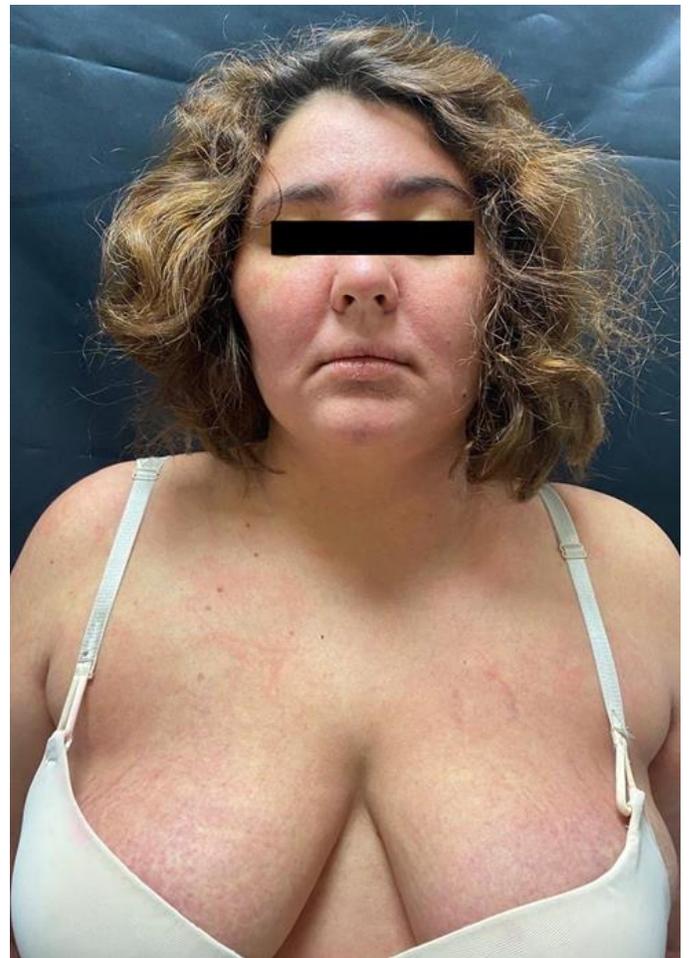


Figura 1. Se observa un exantema maculopapular purpúrico en cara y tronco, además edema facial bilateral.



Figura 2. Se evidencia exantema maculopapular que afecta más del 50% de la superficie corporal

Además, la presencia de 2 adenomegalias, no dolorosas y móviles, en región cervical izquierda de 0.8 cm de diámetro y 1 adenomegalia inguinal derecha 0.6 cm de diámetro. Sus signos vitales son presión arterial (PA): 110/60 mmHg, frecuencia cardíaca (FC): 74 por minuto,

frecuencia respiratoria (FR): 14 por minuto, temperatura 36.5 °C y saturación de oxígeno (Sat% O₂): 99%. Resto sin alteraciones. Se solicitan estudios de laboratorio (Cuadro 1) de los cuales destaca eosinofilia y elevación de transaminasas hepáticas. Bajo la sospecha diagnóstica de síndrome de DRESS se obtiene una puntuación de 6 en la escala de RegiSCAR (Cuadro 2) confirmando el diagnóstico de síndrome de DRESS.



Figura 3. A medida que se realiza un mayor aumento, se pueden apreciar con mayor precisión las características del exantema

Debido a que la carbamazepina es uno de los principales agentes etiológicos de DRESS se decide su suspensión, así como manejo con glucocorticoides sistémicos a base de 1

mg/kg/día de prednisona con lo que la paciente presenta disminución del prurito y mejoría del exantema el cual empieza a remitir dejando una descamación residual. Se solicitan exámenes de laboratorio de control semanal, los cuales no muestran evidencia de eosinofilia ni elevación de transaminasas, permaneciendo dentro de los parámetros normales, por lo que se reduce la dosis de esteroide gradualmente hasta su suspensión a las 12 semanas, sin presentar recaída hasta el momento.

Cuadro 1. Estudios de laboratorio de la paciente

Estudios de laboratorio	
Biometría hemática	Hb: 12.9 g/dL, Hto: 40%, VCM: 84 fL, HCM: 27 pg, Plt: 243.000 u/L, Leu: 21.000 u/L, Linf: 8.018 u/L, Mon: 1.266 u/L, Neu: 10.550 u/L, Eos: 1.266 u/L
Química sanguínea	Glucosa: 98 mg/dL, Urea: 13 mg/dL, Cr: 1.04 mg/dL, Ac. Úrico: 3.9 mg/dL, Colesterol: 134 mg/dL, Triglicéridos: 414 mg/dL.
Electrolitos séricos	Na: 136 mmol/L, K: 3.7 mmol/L, Cl: 100 mmol/L, Ca: 10.4 mg/dL, P: 2.9 mg/dL, Mg: 1.7 mg/dL.
Pruebas de funcionamiento hepático	BD: 0.37 mg/dL, BI: 0.08 mg/dL, BT: 0.45 mg/dL, FA: 501 U/L, TGP: 525 U/L, TGO: 497 U/L, TGP: 457 U/L, DHL: 1738 U/L, PT: 5.6 g/dL, Alb: 2.4 g/dL, Rel A/G: 0.74
PCR Ac. HIV	77.1 mg/L Negativos

Ac.: Anticuerpos, Hb: Hemoglobina, Hto: Hematocrito, VCM: Volumen corpuscular medio, HCM: hemoglobina corpuscular media, Plt: plaquetas, Leu: Leucocitos, Linf: linfocitos, Mon: monocitos, Neu: neutrófilos, Eos: Eosinófilos, Cr: creatinina, Ac.: ácido, Na: Sodio, K: potasio, Cl: cloro, Ca: calcio, P: fósforo, Mg: magnesio, BD: bilirrubina directa, BI: bilirrubina indirecta, BT: bilirrubina total, FA: fosfatasa alcalina, TGP: alanino aminotransferasa, TGO: Aspartato aminotransferasa, GGT: gamma-glutamilo transferasa, DHL: deshidrogenasa láctica, PT: proteínas totales, Alb: albúmina, Rel A/G: relación albúmina globulina.

Cuadro 2. Criterios de diagnóstico del grupo del Registro Europeo de Reacciones Adversas Cutáneas Severas (RegiSCAR)

Característica	No	Si	Desconocido
Fiebre >38.5°	-1	0	-1
Adenopatías (>2 sitios, >1 cm)	0	1	0
Linfocitos atípicos	0	1	0
Eosinofilia			0
• 700-1499 o 10%-19.9%	0	1	
• ≥1500 o ≥20%		2	
Exantema			
• Extensión >50%	0	1	
• Al menos 2: edema, infiltración, púrpura, descamación	-1	1	
• Biopsia compatible con DRESS	-1	0	
Involucro de órganos internos			
• Uno	0	1	0
• Dos o más		2	
Resolución en >15 días	-1	0	-1
Otras posibles causas (infección, autoinmunidad)	0	1	0

1 punto o menos: se descarta DRESS. **2-3 puntos:** caso posible. 4-5 puntos: caso probable. >6 puntos: caso definitivo.

Fuente: *Dermatología Revista Mexicana* (Vol. 66, Issue 6). (2022). Nieto Editores.

Discusión

El síndrome de DRESS es una farmacodermia que se caracteriza por eosinofilia periférica y síntomas sistémicos como exantema, fiebre, linfadenopatía periférica, hepatitis, linfocitos atípicos y elevación de enzimas hepáticas.⁵

Después de la introducción de la fenitoína en 1940 se empezó a documentar que algunos pacientes presentaban una reacción sistémica que consistía en exantema, fiebre y linfadenopatía, por lo que inicialmente se le denominó

como "síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivos".⁶ En 1996 Bocquet propuso el término con el que actualmente se le conoce y fue el primero en establecer criterios para su diagnóstico.⁷

Los fármacos que más se asocian a síndrome de DRESS son los anticonvulsivantes aromáticos como fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, lamotrigina, felbamato y oxcarbazepina.⁸ Otros fármacos incluyen vancomicina, alopurinol, lamotrigina y trimetoprim-sulfametoxazol que, en conjunto con carbamazepina, representan hasta el 50% de las causas. Existe asociación entre alelos del antígeno leucocitario humano (HLA) de clase I y predisposición a presentar DRESS secundario a la exposición con algunos fármacos los cuales incluyen HLA-B*13:01 con dapsona, HLA-B*58:01 con alopurinol y HLAB*32:01 con vancomicina.⁹

Los anticonvulsivantes aromáticos como carbamazepina son metabolizados por el hígado y convertidos en metabolitos inactivos por la enzima epóxido hidrolasa. En casos en los que existe deficiencia de esta enzima, los metabolitos se acumulan y causan citotoxicidad celular o una respuesta inmune.¹⁰

El inicio tardío, el curso progresivo y la lesión multiorgánica en el síndrome de DRESS pueden deberse en parte a la reactivación de los virus del huésped, principalmente herpesvirus

humano 6 (HHV-6), HHV-7, Epstein Barr y citomegalovirus.¹¹ La interacción de la actividad viral y la respuesta de los linfocitos T crea una cascada inmunitaria continua, con la liberación de citocinas como el factor de necrosis tumoral e interferón, y, por lo tanto, daño multiorgánico.⁸

Típicamente las manifestaciones se presentan en un promedio de 2 a 6 semanas después de la exposición al fármaco.¹² Los signos clásicos de DRESS incluyen fiebre, exantema generalizado, linfadenopatía, anormalidades hematológicas e involucro de uno o más órganos internos.⁹ El exantema es polimorfo y puede ser maculopapular (con pápulas infiltrativas que muestran acentuación folicular), liquenoide, exfoliativo, urticariforme, purpúrico, eccematoso o pustular.¹³ Las lesiones predominan en cara, cuello, tronco proximal y extremidades superiores, para después extenderse a miembros inferiores.⁸ Se acompaña de prurito. Con el tiempo, el exantema adquiere una apariencia violácea asociada a descamación difusa y en 20 a 30% de los casos el eritema progresa a eritrodermia (con afectación de >90% de la superficie corporal).³ El edema facial está presente en más del 75% de los pacientes y puede estar correlacionado con la gravedad de la enfermedad.¹⁴ El involucro sistémico, que puede ocurrir antes, simultáneamente o después de las manifestaciones cutáneas, incluyen malestar general, fiebre $\geq 38,5$ °C (90%), linfadenopatía (50-75%), y linfocitosis atípica (65-80%).¹⁵ La eosinofilia ocurre en 60 a 70% de los casos y, a menudo, puede

tardar entre 1 a 2 semanas en aparecer.³ En cuanto al involucro multiorgánico el hígado es el afectado con mayor frecuencia, y la hepatitis ocurre en $\geq 50\%$ de los casos la cual puede llegar a ser grave. La enfermedad intersticial renal y pulmonar está presente en 1/3 de los pacientes. La afectación cardíaca es una manifestación cada vez más reconocida e incluye miocarditis eosinofílica necrotizante aguda, trombosis cardíaca, fibrosis e insuficiencia cardíaca congestiva. Otros órganos que pueden verse afectados incluyen el bazo, páncreas, estómago y sistema nervioso central.¹⁶

El diagnóstico se dificulta cuando el médico no está familiarizado con el síndrome de DRESS. Se debe considerar en pacientes febriles con un exantema que inició de 3 a 6 semanas de la introducción de un nuevo medicamento.⁸ Se debe solicitar biometría hemática completa con diferencial en búsqueda de eosinofilia, linfocitos atípicos y otras alteraciones hematológicas, pruebas de funcionamiento hepático y panel metabólico. Dado el potencial de que la infección/reactivación viral cause o exacerbe el DRESS, se recomienda medir carga viral de HHV-6, HHV-7, citomegalovirus y Epstein Barr mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La biopsia, que puede orientar al diagnóstico, pero no es patognomónica, muestra disqueratosis de queratinocitos en 53-97%, espongirosis en 40-78% y vacuolización de la interfaz en 74-91%.¹⁵

Dada la complejidad clínica y la heterogeneidad en la presentación, en los últimos años han surgido múltiples sistemas de puntuación para facilitar el diagnóstico de DRESS. Estos incluyen los criterios de Bocquet de 1996, los criterios J-SCAR (grupo japonés) de 1996 y RegisCAR (europeo) de 2007. Los más utilizados son los criterios de RegiSCAR (Tabla 2).¹⁷ Nuestra paciente cumplió con 6 puntos de los criterios RegiSCAR (linfadenopatía en más de dos sitios y mayor de 1 cm: 1 punto; eosinofilia de 1,266: 1 punto; dermatosis de $>50\%$: 1 punto; edema, infiltración y descamación purpúrica: 1 punto; afección hepática 1 punto; exclusión de diagnósticos alternativos 1 punto) por lo que se estableció el diagnóstico definitivo de síndrome de DRESS.

Los principales diagnósticos diferenciales en niños son el síndrome de Kawasaki, síndrome de la piel escaldada por estafilococos y artritis inflamatoria juvenil. En adultos se debe diferenciar de otras farmacodermias como el exantema maculopapular por fármacos, Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.⁸ En nuestro caso también se descartó dengue debido a que la paciente reside en un área endémica y por las manifestaciones clínicas de fiebre y exantema.

La intervención más importante en el síndrome de DRESS es la suspensión del fármaco responsable. En algunas ocasiones esto se difi-

culta cuando el paciente está con múltiples medicamentos por lo que se deben suspender los que se consideren de "alto riesgo" para DRESS.¹⁸ El test de transformación de linfocitos es una técnica *in vitro* que permite conocer la respuesta inmune a determinados fármacos, sin embargo, tiene baja sensibilidad. Los resultados de las pruebas de parche y/o intradérmicas son variables dependiendo del medicamento en cuestión, por lo que son útiles en algunos pacientes. La prueba de provocación está contraindicada en pacientes con DRESS.¹⁵ Debido a que la paciente presentó remisión del cuadro después de la suspensión de la carbamazepina se le atribuyó como el agente etiológico del síndrome de DRESS en esta paciente y no fue necesario realizar otras pruebas diagnósticas.

El tratamiento es multidisciplinario y depende de los órganos involucrados. En las formas leves se puede indicar corticoesteroides tópicos, emolientes y antihistamínicos.³ Los corticoesteroides sistémicos se consideran la terapia de primera línea cuando existe compromiso sistémico a dosis de 1 mg/kg/día de prednisona o equivalente. Los corticoesteroides se continúan por varias semanas o meses para disminuir el riesgo de recaída.⁸ También están indicados pulsos de metilprednisolona a dosis de 30 mg/kg por 3 días.³ Para pacientes con enfermedad recalcitrante se pueden utilizar agentes ahorradores de esteroide como ciclosporina, micofenolato, rituximab, inmunoglobulina intravenosa y ciclofosfamida.⁹ En nuestro caso, por

presentar compromiso a nivel hepático, se decidió el manejo con prednisona por un periodo de 12 semanas.

Las lesiones cutáneas y el daño a los órganos se resuelven gradualmente después de suspender el medicamento involucrado. En promedio, el período de recuperación es de 6 a 9 semanas; sin embargo, en más del 20% de los casos la enfermedad cursa con recaídas.³ La mortalidad, que depende de la edad, las comorbilidades del paciente y el medicamento involucrado, ocurre en el 10% de los casos y la causa más frecuente es la miocarditis y la falla hepática.⁹

Nuestra paciente, después de 12 semanas de tratamiento con prednisona a dosis reducción, ha cursado con una buena evolución con remisión total de las lesiones y sin datos de recaída hasta el momento.

En conclusión, la carbamazepina es un fármaco de uso común en la práctica médica, pero su uso puede estar asociado a reacciones adversas graves que en ocasiones pueden comprometer la vida del paciente como el síndrome de DRESS. Es importante la presunción diagnóstica y la relación causal con los fármacos involucrados, ya que la suspensión inmediata del fármaco y otras medidas de apoyo, evitan la aparición de complicaciones más severas.

Referencias

1. Stirton H, Shear NH, Dodiuk-Gad RP. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DReSS)/Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DiHS)-Readdressing the DReSS. *Biomedicines*. 2022;10(5):999.
2. Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, Alamar R, Barranco R, Blanca-López N, et al. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(4):229-253.
3. Calle AM, Aguirre N, Ardila JC, Cardona Villa R. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organ J*. 2023;16(3):100673.
4. Fricke-Galindo I, Llerena A, Jung-Cook H, López-López M. Carbamazepine adverse drug reactions. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11(7):705-718.
5. Cardones AR. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Clin Dermatol*. 2020;38(6):702-711.
6. Vittorio CC, Muglia JJ. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome. *Arch Intern Med*. 1995;155(21):2285-90.
7. De A, Rajagopalan M, Sarda A, Das S, Biswas P. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: An Update and Review of Recent Literature. *Indian J Dermatol*. 2018;63(1):30-40.
8. Corneli HM. DRESS Syndrome: Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Pediatr Emerg Care*. 2017;33(7):499-502.
9. Hama N, Abe R, Gibson A, Phillips EJ. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)/Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Clinical Features and Pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(5):1155-1167.e5.
10. Dursun A, Bayram AK, Tekerek NÜ, Akyıldız BN, Per H. A case of DRESS syndrome associated with carbamazepine treatment. *Turk Pediatri Ars*. 2018;53(1):48-50.
11. Roujeau JC, Dupin N. Virus Reactivation in Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (Dress) Results from a Strong Drug-Specific Immune Response. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):811-812.
12. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med*. 2011;124(7):588-97.
13. Lehloenya RJ, Peter JG, Copascu A, Trubiano JA, Phillips EJ. Delabeling Delayed Drug Hypersensitivity: How Far Can You Safely Go?. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(9):2878-2895.e6.
14. Momen SE, Diaz-Cano S, Walsh S, Creamer D. Discriminating minor and major forms of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Facial edema aligns to the severe phenotype. *J Am Acad Dermatol*. 2021;85(3):645-652.
15. Metterle L, Hatch L, Seminario-Vidal L. Pediatric drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A systematic review of the literature. *Pediatr Dermatol*. 2020;37(1):124-129.

-
16. Schunkert EM, Divito SJ. Updates and Insights in the Diagnosis and Management of DRESS Syndrome. *Curr Dermatol Rep.* 2021;10(4):192-204.
17. Pannu AK, Saroch A. Diagnostic criteria for drug rash and eosinophilia with systemic symptoms. *J Family Med Prim Care.* 2017;6(3):693-694.
18. Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part II. Management and therapeutics. *J Am Acad Dermatol.* 2013;68(5):709.e1-9; quiz 718-20.