

Síndrome de DRESS asociado a tratamiento antituberculoso en el norte de Chile: reporte de un caso

DRESS Syndrome Associated with Antituberculosis Treatment in Northern Chile: Case Report

Fernando Ávalos Valenzuela¹; Francisco Villalobos Miranda¹; Luis Vega Tapia²; Valentina Aguilera Andrade¹; Valentina Contreras Contreras¹; Juan Maturana Arancibia³; Rodrigo Tapia Leiva⁴

ÁVALOS VALENZUELA, F.; VILLALOBOS MIRANDA, F.; VEGA TAPIA, L.; AGUILERA ANDRADE V.; CONTRERAS CONTRERAS V.; MATURANA ARANCIBIA, J.; TAPIA LEIVA, R. Síndrome de DRESS asociado a tratamiento antituberculoso en el norte de Chile: reporte de un caso. *J. health med. sci.*, 9(*clinical cases*):41-44, 2023.

RESUMEN: La tuberculosis (TBC) es una enfermedad infecciosa prevalente en el norte de Chile. Su tratamiento implica regímenes multifarmacológicos que pueden causar reacciones adversas a los medicamentos (RAM), como el síndrome de DRESS. Este síndrome es una reacción severa y difícil de diagnosticar debido a su rareza y presentación clínica variable. El caso clínico presentado muestra una mujer de 20 años con diagnóstico y tratamiento reciente de TBC pulmonar que desarrolla síndrome de DRESS severo. Se destaca la importancia del diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado, así como la inclusión de esta complicación y su manejo en las normas ministeriales vigentes contra la TBC.

PALABRAS CLAVES: tuberculosis, síndrome de DRESS, reacciones adversas a medicamentos, diagnóstico, tratamiento, normas ministeriales.

INTRODUCCIÓN

La tuberculosis (TBC) es una enfermedad infecciosa de alta incidencia en el norte de Chile, particularmente en las zonas fronterizas. En éstas se estima una tasa anual de 30 casos por 100 mil habitantes y una letalidad del 11,1%, lo cual triplica lo esperado en el Programa Nacional de Tuberculosis (Latorre *et al.*, 2022). El tratamiento de la tuberculosis implica regímenes multifarmacológicos de larga duración que, a pesar de ser efectivos, pueden provocar reacciones adversas a los medicamentos (RAM), siendo una de las causas más comunes de fracaso al tratamiento (Jin *et al.*, 2021). Una de ellas es el síndrome de DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), una reacción severa y potencialmente mortal que puede ser difícil de diagnosticar debido a su rareza y presentación clínica variable (Cabañas *et al.*, 2020; Calle *et al.*, 2023).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El síndrome de DRESS suele comenzar con síntomas prodrómicos como: malestar general, prurito, fiebre (entre 38 - 40 °C) y manifestaciones cutáneas, de características morbiliformes pruriginosas que progresan rápidamente y se vuelven difusas e infiltrantes. Inicialmente suele afectar la cara, parte superior del tronco, extremidades superiores y finalmente las inferiores. Hasta en el 50% de los pacientes tiene afectación de mucosas, que por lo general solo involucra un sitio. Se considera erupción sugestiva de DRESS, cuando más del 50% de la superficie total del cuerpo está involucrada (Calle *et al.*, 2023).

Las adenopatías están presentes hasta en el 75% de los pacientes, generalmente de consistencia blanda, de tamaño de entre 1 a 2 cm y se localizan en las regiones cervical, axilar e inguinal, a menudo

¹ Interno de Medicina. Facultad de Medicina, Universidad de Tarapacá. Arica, Chile.

² Médico Internista. Hospital Regional de Arica Dr. Juan Noé Crevani. Arica, Chile.

³ Cirujano General. Facultad de Medicina, Universidad de Tarapacá. Arica, Chile.

⁴ Cirujano General. Hospital Regional de Arica Dr. Juan Noé Crevani. Arica, Chile.

dolorosas (Cabañas *et al.*, 2020; Calle *et al.*, 2023). El tiempo que tarda en desarrollarse la reacción se estima entre 2 a 6 semanas desde el consumo del fármaco. Sin embargo, en pacientes reexpuestos al medicamento o con antecedentes de alteraciones hematológicas y hepáticas, puede presentarse de forma precoz (Calle *et al.*, 2023).

En cuanto al compromiso de órganos, cualquier de ellos se puede ver afectado, esto ocurre en el 86 a 96% de los casos y determina la gravedad. En un 50 - 60% de los pacientes, se afectan 2 o más órganos. En general el cuadro involucra anomalías a nivel hematológico, linfático, hepático, renal, cardíaco y pulmonar. La afectación hepática es la más frecuente, abarca el 75% de los casos y suele ser asintomática. A nivel renal sólo se encuentra en el

10% al 30% de los casos, generalmente inducida por: alopurinol, carbamazepina y dapsona. En cuanto al corazón, la afección puede adoptar forma de pericarditis y miocarditis eosinofílica, esta última es potencialmente mortal y puede debutar meses después de la resolución de las anomalías de laboratorio. La manifestación gastrointestinal más frecuente es la gastroenteritis; puede desarrollar erosiones de la mucosa y contribuir al sangrado agudo (Cabañas *et al.*, 2020).

HALLAZGOS DE LABORATORIO

Los hallazgos de laboratorio comunes en el Síndrome de DRESS se pueden observar en la **Tabla 1**.

Tabla 1. Hallazgos de laboratorio en Síndrome de DRESS, adaptado (Cabañas *et al.*, 2020).

Examen	Hallazgo
Hemograma	<ul style="list-style-type: none"> - Leucocitosis con eosinófilos > 1500/mm³. - Eosinofilia transitoria > 700/mm³. - Leucocitosis con linfocitos atípicos. - Leucopenia y/o linfocitopenia al inicio del síndrome. - Trombocitopenia. - Anemia.
Perfil hepático	<ul style="list-style-type: none"> - GPT > 100 U/L o incremento > 2 veces LSN en al menos 2 tomas sucesivas. - GOT, FA > 2 veces LSN en al menos 2 tomas sucesivas. - Bilirrubina total o directa > 2 veces LSN en al menos 2 tomas sucesivas. - Protrombina alterada.
Perfil Renal	<ul style="list-style-type: none"> - Creatinina sérica >1.5 veces el límite basal del paciente. - Disminución del aclaramiento de creatinina. - Disminución del flujo glomerular.
Orina completa	<ul style="list-style-type: none"> - Hematuria. - Proteinuria (1 g/día).
Enzimas pancreáticas	<ul style="list-style-type: none"> - Amilasa > 2 veces LSN. - Lipasa > 2 veces LSN.
Enzimas cardíacas	<ul style="list-style-type: none"> - CPK > 2. - CPK MM o CPK MB elevada. - Troponina T > 0.01 mg/L.
Otros	<ul style="list-style-type: none"> - Líquido de lavado broncoalveolar o biopsia anormal. - Gases arteriales anormales. - Evidencia de enfermedad pulmonar intersticial por tomografía computada.

Abreviaciones: LSN, límite superior normal; FA, fosfatasa alcalina.

DIAGNÓSTICO A TRAVÉS DE SISTEMA DE PUNTAJE

Se han desarrollados diferentes puntajes de diagnóstico para ayudar al personal médico a confirmar o excluir el síndrome de DRESS. El más aceptado y ampliamente utilizado, es el sistema RegiSCAR (Kardaun *et al.*, 2007; Cabañas *et al.*, 2020) que se observa en la [Tabla 2](#).

CASO CLÍNICO

Mujer de 20 años, sin enfermedades crónicas, con diagnóstico y tratamiento reciente de TBC pulmonar. Consulta en urgencias por fatiga, debilidad muscular y mialgias generalizadas que imposibilitaban la marcha, concomitante con disnea de moderados esfuerzos. Es ingresada al servicio de medicina para estudio y manejo. Se reevalúa y se objetivan lesiones maculopapulares en extremidades inferiores y abdomen. A las 24 horas evoluciona con taquicardia sinusal, polipnea y mala mecánica respiratoria, en el laboratorio destaca: Leucocitos 20280 mm³, 1318 eosinófilos mm³, BUN 19,2 mg/dL, creatinina 0,39 mg/dL, GOT 1313 UI/L, GPT 1074 UI/L, GGT 80 UI/L,

LDH 2140 UI/L, PCR 120 mg/L, lactato 4,0 mmol/L, Na⁺ 126 mmol/L, K⁺ 4,5 mmol/L, Cl⁻ 94 mmol/L, PH 7,33, HCO₃⁻ 20 mmol/L, CK total 28200 mg/dL y troponina T 325 ng/dL, se decide trasladar a Unidad de Intermedio, en donde se conecta a ventilación mecánica no invasiva y se administra hidrocortisona 100 mg cada 8 horas. A las 48 horas mantiene respuesta parcial a tratamiento con deterioro hemodinámico y ventilatorio, por fatiga de la musculatura respiratoria, por lo que se traslada a UCI para soporte ventilatorio invasivo y uso de vasoactivos. Angiotomografía de tórax sin alteraciones vasculares ni parenquimatosas al igual que ecocardiograma transtorácico. Bajo sospecha de síndrome de DRESS severo, con compromiso miocárdico, hepático, ventilatorio, músculo esquelético, se define inicio de metilprednisolona 1 g por 3 días y luego traslape a prednisona (1 mg/kg). Dada la severidad, se complementa con inmunoglobulina (2 g/kg) administrada durante 5 días. Paciente evoluciona favorablemente, con recuperación de disfunciones luego de 1 mes de terapia. Respecto al tratamiento anti-TBC, se discute en comisión nacional, en donde se indica cambiar tratamiento a: Moxifloxacino 400 mg, Clofazimina 100 mg y Linezolid 600 mg por día vía oral.

Tabla 2. Puntaje de validación de RegiSCAR para el Síndrome de DRESS 2007, adaptado (Kardaun *et al.*, 2007).

Puntuación	-1	0	1	2	Min	Max
Fiebre ≥38,5° (rectal) o >38° C (axilar)	N	S			-1	0
Adenopatías (>1 cm, en al menos 2 localizaciones)		N/NS	S		0	1
Eosinofilia		N/NS	700 – 1499/uL 10% – 19.9% (si hay leucopenia)	≥ 1500/uL ≥20% (si hay leucopenia)	0	2
Linfocitos atípicos		N/NS	S		0	1
Afección de la piel	Extensión del rash		N/NS	>50%	-2	2
	Rash sugerente de DRESS (≥2 edema facial, púrpura, infiltración, descamación).		N	NS	S	
	Biopsia sugerente de DRESS		N	S/NS		
Órgano afectado: H/R/P/M-C/Pa/Otro		N/NS	S/S/S/S/S*		0	2
Resolución > 15 días	N	S			-1	0
Evaluación de otras causas potenciales:						
Serología para VHA, VHB, VHC; Hemocultivo; Anticuerpos antinucleares; Chlamydia/Mycoplasma.			S (ninguna [+]) y al menos 3 [-]		0	1
Puntaje total	< 2, Excluido; 2-3, Posible; 4-5, Probable; > 5, Definitivo.				-4	9

Abreviaciones: N, No; NS, No se sabe o inclasificable; S, Sí; H, Hígado; R, Riñones; P, Pulmones; M, Músculo; C, Corazón; Pa, Páncreas; VHA, Virus de hepatitis A; VHB, Virus de hepatitis B; VHC, Virus de hepatitis C.

DISCUSIÓN

El síndrome de DRESS asociado a los medicamentos antituberculosos es una condición clínica rara pero con consecuencias potencialmente graves. Aunque hay casos publicados en la literatura, estos son limitados y el diagnóstico suele ser un desafío en la práctica clínica debido a la variabilidad de las manifestaciones y la baja prevalencia de la condición (Allouchery *et al.*, 2018). Es particularmente difícil cuando las manifestaciones pulmonares del DRESS complican aún más el diagnóstico y manejo en pacientes que ya están siendo tratados por tuberculosis (Taweeseedt *et al.*, 2019).

En este caso, el diagnóstico se logró establecer por el compromiso cutáneo, músculo esquelético, miocárdico, hepático y ventilatorio, con un RegiSCAR > 5 y el antecedente de inicio reciente de tratamiento anti-TBC. Por lo que, se necesita un alto índice de sospecha transversal a todos los niveles de atención, más en regiones de Chile en donde las tasas de TBC son altas (Latorre *et al.*, 2022), siendo el pilar del tratamiento el retiro precoz de los medicamentos y la terapia esteroidea (Martínez-Cabriaes, Rodríguez-Bolaños and Shear, 2019; Cabañas *et al.*, 2020). Sin embargo, este enfoque puede complicar el tratamiento de la tuberculosis, ya que implica la suspensión de los medicamentos antituberculosos. La alternativa terapéutica en nuestro caso fue la instauración de un nuevo esquema con moxifloxacino, clofazimina y linezolid, que permitió un manejo efectivo de la tuberculosis sin provocar nuevas reacciones adversas.

Adicionalmente, se sugiere describir esta complicación y manejo en las normas ministeriales vigentes contra la TBC.

ABSTRACT: Tuberculosis (TB) is a prevalent infectious disease in northern Chile. Its treatment involves multi-drug regimens that can cause adverse drug reactions, such as DRESS syndrome. This syndrome is a severe reaction and difficult to diagnose due to its rarity and variable clinical presentation. The clinical case presented features a 20-year-old woman with recent diagnosis and treatment of pulmonary TB who develops severe DRESS syndrome. The importance of early diagnosis and appropriate treatment is highlighted, as well as the inclusion of this complication and its management in current ministerial guidelines against TB.

KEYWORDS: tuberculosis, DRESS syndrome, adverse drug reactions, diagnosis, treatment, ministerial guidelines.

REFERENCIAS

- Allouchery, M.; Logerot, S.; Cottin, J.; Pralong, P.; Villier, C.; Ben Saïd, B. Antituberculosis Drug-Associated DRESS: A Case Series. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.*, 6(4): 1373-1380, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2017.11.021>.
- Cabañas, R.; Ramírez, E.; Sendagorta, E.; Alamar, R.; Barranco, R.; Blanca-López, N.; Doña, I.; Fernández, J.; García-Núñez, I.; García-Samaniego, J.; López-Rico, R.; Marín-Serrano, E.; Mérida, C.; Moya, M.; Ortega-Rodríguez, N.R.; Rivas Becerra, B.; Rojas-Perez-ezquerria, P.; Sánchez-González, M.J.; Vega-Cabrera, C.; Vila-Albelda, C.; Bellón, T. Spanish guidelines for diagnosis, management, treatment, and prevention of dress syndrome. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.*, 30(4): 229-253, 2020. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0480>.
- Calle, A.M.; Aguirre, N.; Ardila, J.C.; Cardona Villa, R. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organ. J.*, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2022.100673>.
- Jin, H.J.; Kang, D.Y.; Nam, Y.H.; Ye, Y.M.; Koh, Y.I.; Hur, G.Y.; Kim, S.H.; Yang, M.S.; Kim, S.; Jeong, Y.Y.; Kim, M.H.; Choi, J.H.; Kang, H.R.; Jo, E.J.; Park, H.K. Severe cutaneous adverse reactions to anti-tuberculosis drugs in korean patients. *Allergy Asthma Immunol. Res.*, 13(2): 245-255, 2021. <http://doi.org/10.4168/AAIR.2021.13.2.245>.
- Kardaun, S.H.; Sidoroff, A.; Valeyrie-Allanore, L.; Halevy, S.; Davidovici, B.B.; Mockenhaupt, M.; Roujeau, J.C. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: Does a DRESS syndrome really exist? [20]. *Br. J. Dermatol.*, 609-611, 2007. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2006.07704.x>.
- Latorre, K.; Horna-Campos, O.; Villegas, R.; Cavada, G.; Jadue, L.; Martín-Mateo, M. Retraso diagnóstico y factores asociados en pacientes con tuberculosis pulmonar en una zona fronteriza de Chile. *Enf. Emerg.*, 21(3): 168-176, 2022.
- Martínez-Cabriaes, S.A.; Rodríguez-Bolaños, F.; Shear, N.H. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): How Far Have We Come? *Am. J. Clin. Dermatol.*, 20(1): 217-236, 2019. <https://doi.org/10.1007/s40257-018-00416-4>.
- Taweeseedt, P.T.; Nordstrom, C.W.; Stoeckel, J.A.; Domic, I. Pulmonary manifestations of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: A systematic review. *Biomed. Res. Int.*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/7863815>.

Autor Correspondiente:

Fernando Ávalos Valenzuela
Interno de Medicina
Facultad de Medicina
Universidad de Tarapacá
Av. 18 de septiembre 2222, Arica (Chile)

Email: fernando.avalos.valenzuela@alumnos.uta.cl

Recibido: 7 de Noviembre, 2023

Aceptado: 7 de Diciembre, 2023