

Descripción de un caso de Síndrome DRESS posiblemente asociado a la administración de terapia anticoagulante parenteral

Rev. O.F.I.L. 2015, 25;1:55-60

Fecha de recepción: 21/10/2014 - Fecha de aceptación: 15/12/2014

FORTE PÉREZ-MINAYO M¹, ARIAS MOYA MA¹, GÓMEZ PÉREZ M², BONILLA PORRAS M², BÉCARES MARTÍNEZ FJ³, SASTRE DOMÍNGUEZ J⁴, CASTILLO BAZAN E²

1 Licenciado en Farmacia. Farmacéutica Residente de Farmacia Hospitalaria

2 Licenciado en Farmacia. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Farmacéutico Adjunto Especialista del Área

3 Licenciado en Farmacia y Licenciado en Medicina. Especialista en Farmacia Hospitalaria. Jefe de Servicio

4 Licenciado en Medicina. Especialista en Alergología. Jefe de Servicio

Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid (España)

RESUMEN

El Síndrome DRESS, así llamado por las iniciales inglesas (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), es una toxicodermia grave de etiología desconocida caracterizada por fiebre, exantema, adenopatías, alteraciones hematológicas y afectación visceral. La patogenia no se conoce con exactitud, aunque se cree que intervienen factores metabólicos, inmunológicos e inflamatorios, tanto constitucionales como adquiridos. Parece deberse a un exceso de

metabolitos tóxicos en la vía de detoxificación farmacológica originado por alteraciones genéticas o ambientales. Dada su gravedad y posible confusión con otras reacciones cutáneas medicamentosas, es importante establecer las relaciones causales y detectar los posibles fármacos implicados. El objetivo del presente artículo es describir un caso de Síndrome DRESS posiblemente asociado a la administración de terapia anticoagulante parenteral en un paciente crítico y que inicialmente se asoció a una reacción de hipersensibilidad.

Palabras clave: Síndrome DRESS, heparina, exantema, toxicidad por medicamentos.

Case report of DRESS Syndrome probably associated to anticoagulant therapy administration

SUMMARY

The DRESS Syndrome, acronym of its english initials (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), is a severe drug induced reaction with toxic skin eruption of unknown etiology that stands with fever, exanthem, lymphadenopathy, hematologic disorders and internal organ involvement. The pathogenesis of DRESS Syndrome is partially understood,

with metabolic, immunological and inflammatory processes, with the involvement of both, acquired and constitutional risks factors. Different mechanisms have been related to its development, including detoxification defects leading to reactive metabolite formation and subsequent immunological reaction. Those defects might be originated by genetic and environmental changes. It's a po-

tentially life-threatening syndrome. Diagnosing DRESS is challenging due to the diversity of cutaneous eruptions and organs involved, so often confused with other drug induced skin reactions. It is of utmost importance the establishment of causal relationships and to detect possible drugs involved. The objective of this review is to describe a case of DRESS Syndrome, possibly associated to the administration of parenteral anticoagulants to a critically ill patient that originally was associated to a severe hypersensitivity reaction.

Key Words: DRESS Syndrome, heparin, exanthem, drug toxicity.

Correspondencia:

María Forte Pérez-Minayo

Hospital Fundación Jiménez Díaz (Servicio de Farmacia)

Avda. Reyes Católicos, 2

28040 Madrid

Correo electrónico: maria.forte@fjd.es

Figura 1
Exantema Síndrome DRESS



INTRODUCCIÓN

El Síndrome DRESS, así llamado por las iniciales inglesas *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, es una toxicodermia grave de etiología desconocida caracterizada por una erupción eritematosa difusa que se vuelve purpúrica o liquenoide y que se acompaña de múltiples de las siguientes manifestaciones: fiebre, edema facial y periorbitario, linfadenopatía generalizada, leucocitosis (a menudo con linfocitos atípicos y eosinófilos), hepatitis y en ocasiones nefritis y neumonitis. La reacción cutánea por lo general comienza de dos a ocho semanas después de iniciar el medicamento y dura más tiempo que las erupciones leves, una vez que se suspende la administración del mismo. Los síntomas pueden persistir por varias semanas, sobre todo la hepatitis, la erupción experimenta recidiva con la administración repetida, y son frecuentes las reacciones cruzadas entre anticonvulsivos aromáticos, que incluyen difenilhidantoína, carbamazepina y barbitúricos. Otros medicamentos que ocasionan este síndrome son lamotrigina, minoxidilina, dapsona, alopurinol y sulfonamidas, lo mismo que abacavir y zalcitabina en pacientes VIH. Pese a que la incidencia anual no es bien conocida, ya que varía dependiendo del fármaco y del estado inmune del paciente, se estima en 0,9/100.000 habitantes. Esto se extiende a 1-5 por 10.000 pacientes expuestos a carbamazepina y fenitoína, y parece ser más alto entre pacientes que toman lamotrigina (1 por 300 adultos y 1 por 100 niños expuestos)².

Se ha comunicado una mortalidad de hasta el 10%. En situaciones potencialmente fatales, como neumonitis

o nefritis, los glucocorticoides de acción sistémica (prednisona 0,5 a 1,0 mg/kg) atenúan los síntomas. Los glucocorticoides tópicos de gran potencia también son útiles. En todos los casos, es necesaria la suspensión rápida del fármaco sospechoso, así como introducir medidas de soporte sistémico^{1,2,3}. Para el manejo del síndrome es necesaria la monitorización en todo momento de la progresión de la erupción y de los síntomas clínicos en relación con el órgano implicado. Las pruebas de laboratorio pueden incluir recuento sanguíneo completo, función hepática, nitrógeno ureico en sangre y creatinina².

La patogenia no se conoce con exactitud, aunque se cree que intervienen factores metabólicos, inmunológicos e inflamatorios, tanto constitucionales como adquiridos. Parece deberse a un exceso de metabolitos tóxicos en la vía de detoxificación farmacológica originado por alteraciones genéticas o ambientales^{2,3}.

OBJETIVOS

Comunicar un caso de Síndrome DRESS que inicialmente se asoció a una reacción de hipersensibilidad a heparina sódica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Análisis descriptivo de un caso de Síndrome DRESS en un paciente de 55 años con patología aórtica ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos. Se realizó seguimiento durante su ingreso hospitalario y estancia en la Unidad de Vigilancia Intensiva (UVI) y se revisó la historia clínica. Al mismo tiempo se realizó una búsqueda bibliográfica sobre la evidencia existente sobre el Síndrome DRESS y fármacos asociados en Pubmed y UptoDate. Se estudiaron revisiones y casos similares publicados, y para determinar la causalidad se aplicó el algoritmo de Naranjo y el sistema de puntuación RegiSCAR (*Severe Cutaneous Adverse Reaction*).

RESULTADOS

Se presenta el caso de un hombre de 55 años con antecedentes de tratamiento endovascular por síndrome aórtico agudo con úlceras en aorta torácica descendente, perforación esofágica y datos de fístula aortoentérica con sangrados intermitentes.

El 20 de septiembre de 2013 acude a consulta de hematología por anemia microcítica importante de origen ferropénico por pérdidas secundarias a fístula esofago-aórtica. Sus necesidades transfusionales a partir julio 2013 se habían convertido prácticamente en semanales, con caída de las cifras de hemoglobina hasta los 6 g/dl. Tras valorar las posibilidades de tratamiento y sus posibles complicaciones asociadas, el Servicio de Hematología recomienda realizar cirugía aórtica abierta para explantación de endoprótesis.

El paciente ingresa de manera programada el 22 de septiembre de 2013 para realización de explante de la endoprótesis aórtica, cierre de las fístulas aorto-esofágicas y colocación de un tubo Hemashield.

Tras la cirugía, llama la atención un re-ascenso de LDH (lactato deshidrogenasa) y ALT (alanina amino transferasa), confirmada esta tendencia, la noche del 30 de septiembre se realiza un angiograma donde se objetivan cambios postquirúrgicos sugestivos de trombosis en la arteria aorta. El Servicio de Cirugía Vascul, tras consultar

con los servicios de Radiología Intervencionista y Cardiovascular, decide como opción terapéutica la anticoagulación con bomba de heparina sódica.

La evolución, tras permanecer 29 días en la Unidad de Cuidados Intensivos, fue desfavorable, caracterizándose por fungemia para la cual no se consigue erradicación, mediastinitis y empiema pleural, neumonía nosocomial, disfunción renal aguda, ventilación mecánica prolongada, manejo con nutrición artificial, anticoagulación sistémica con heparina sódica parenteral, y exantema morbiliforme en tronco y raíz de extremidades que se fue generalizando.

Ante la sintomatología dérmica (Figura 1) de una semana de evolución, caracterizada por rash cutáneo maculopapular asociado a una eosinofilia en aumento (eosinofilia: $6.000/\text{mm}^3$ (25,9%)), con tensión arterial escasamente alterada y GGT (gamma glutamil transpeptidasa) muy elevada (476 UI/l), el Servicio de UVI solicita valoración del paciente al Servicio de Dermatología.

Las lesiones blanqueaban a la vitropresión y afectaban principalmente a tronco y raíz de miembros, extendiéndose hasta región distal. A lo largo de su estancia en UVI el paciente estuvo en tratamiento con múltiples antibióticos en función del momento clínico y según los cultivos microbiológicos (piperacilina-tazobactam, ciprofloxacino, fluconazol, caspofungina, gentamicina, colistina, meropenem, anfotericina B liposomal, clindamicina) (Tabla 2). El cuadro descrito era compatible con una reacción de hipersensibilidad a fármacos, por lo que se decidió suspender toda medicación que no fuese imprescindible y realizar una biopsia.

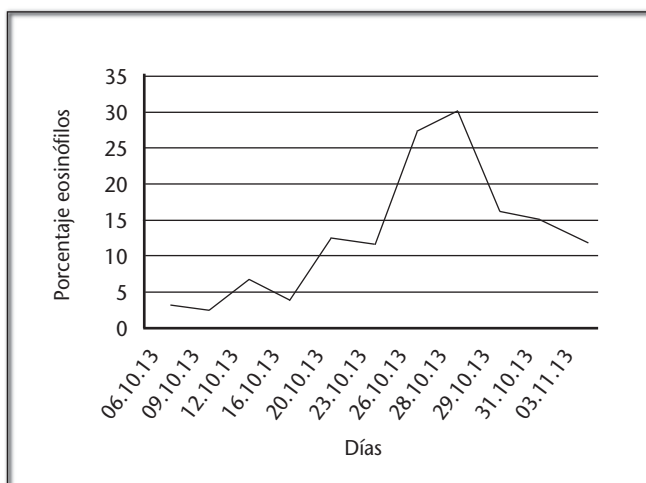
A medida que el cuadro evolucionaba se fueron eliminando fármacos, y en el momento de máxima eosinofilia (Tabla 1) el tratamiento del paciente ya se había simplificado a heparina sódica, más analgesia, ranitidina, antitrombina III y antibioterapia, basada en ese momento en gentamicina, meropenem, anfotericina B liposomal y colistina, por lo que en un primer momento se sospechó que la heparina sódica era la responsable de dicha hipersensibilidad. La Unidad de Cuidados Intensivos decide la suspensión de la misma y solicitar argatroban (fármaco indicado para la anticoagulación en pacientes adultos con trombocitopenia inducida por heparina (TIH) de tipo II que necesiten tratamiento antitrombótico parenteral)⁴ al Servicio de Farmacia como uso fuera de indicación autorizada.

Ante la falta de certeza de que el cuadro de hipersensibilidad fuese debido a la heparina sódica, el Servicio de Farmacia solicita una interconsulta al Servicio de Alergología.

No estaba claro el desencadenante del cuadro, por lo que desde Alergia se recomienda el tratamiento con heparinas de bajo peso molecular (que el paciente no llegó a recibir en UVI), hasta conseguir terapias alternativas.

Dada la presencia de eosinofilia (Tabla 1), la buena respuesta al tratamiento corticoideo iniciado, el tipo de lesiones y a la espera del diagnóstico anatomopatológico de la biopsia, el Servicio de Alergología diagnostica cuadro compatible con Síndrome DRESS. El informe de anatomía patológica concluye finalmente con diagnóstico de dermatitis intersticial con presencia de eosinófilos, compatible con reacción medicamentosa.

Tabla 1
Evolución eosinofilia del paciente durante el ingreso hospitalario (Valores normales eosinófilos: 1-5%)



El paciente desarrolla buena respuesta al tratamiento corticoideo pero el cuadro no cede del todo, por lo que se decide reintroducir la bomba de heparina a menor velocidad al prevalecer la necesidad de anticoagulación, permaneciendo el paciente controlado en todo momento con metilprednisolona y dexclorfeniramina. Se decide finalmente que no se trata de un caso de hipersensibilidad al uso de heparina sódica, pero sí un Síndrome DRESS posiblemente asociado a la administración de la misma.

Ante la situación de no mejoría general del paciente, se procede a realizar angiotac de aorta y toracoabdominal con objeto de evaluar lesiones y valorar alguna terapia quirúrgica que pudiera estar indicada, pero dada la imposibilidad de ofrecer tratamiento quirúrgico resolutivo para la pluripatología del paciente, se decide en consenso su inoperabilidad y la limitación del esfuerzo terapéutico. Finalmente el 8 de noviembre se confirma exitus del paciente.

Se aplicó el algoritmo de Naranjo (Tabla 3), calificándose la causalidad del Síndrome DRESS asociado a la heparina como *probable*, así como el sistema de puntuación RegiSCAR para evaluar la reacción cutánea (Tabla 4), calificándose en este caso como *caso definitivo*.

DISCUSIÓN

El diagnóstico diferencial del Síndrome DRESS incluye como criterios:⁵ erupción cutánea, anormalidades hematológicas como eosinofilia y linfocitosis atípica y compromiso sistémico con afectación de órganos internos (afectación hepática con hepatomegalia y/o elevación de enzimas hepáticas y linfadenopatía).

En el caso descrito se produce una confusión entre lo que inicialmente pareció ser una reacción de hipersensibilidad a la heparina sódica, así descrita en su ficha técnica: "ocasionalmente se han descrito reacciones alérgicas cutáneas (urticaria, prurito) [...], raramente puede haber reacciones anafilácticas (náuseas, vómitos, fiebre, disnea, broncoespasmo, edema de glotis, hipotensión)",⁷ y lo que finalmente se resuelve como Síndrome DRESS.

Tabla 2
Secuencia de introducción/suspensión de fármacos en relación al cuadro durante estancia en UVI

	Fecha	Introducción de fármacos	Suspensión de fármacos
	26/09/2014	Ingreso en UVI Piperacilina Tazobactam	
	30/09/2014	Heparina sódica 25.000 IU/50 ml a ml/h	
	02/10/2014	Ciprofloxacino	
	03/10/2014	Paciente pasa a planta	
	09/10/2014	Regreso en UVI Ciprofloxacino, Fluconazol, Piperacilina-Tazobactam	
	10/10/2014	Heparina sódica 25.000 IU/50 ml a 3 ml/h	
	11/10/2014	Antitrombina III	
	16/10/2014	Caspofungina	Fluconazol
	22/10/2014		Ciprofloxacino, Piperacilina-Tazobactam
Aparición rash →	23/10/2014	Gentamicina	
	26/10/2014	Anfotericina B liposomal, Meropenem, Colistina	
Pico eosinofilia →	28/10/2014	Metilprednisolona, Dexclorfeniramina	
	29/10/2014	Clindamicina	Heparina sódica 25.000 IU/50 ml a 3 ml/h
	01/11/2014	Heparina sódica 25.000 IU/50 ml a 1,5 ml/h	
	08/11/2014	Exitus	

Tabla 3
Algoritmo de Naranjo

Pregunta	Sí	No	No se sabe
1. ¿Existen notificaciones concluyentes sobre esta reacción?	+1	0	0
2. ¿Se produjo la reacción adversa después de administrar el fármaco sospechoso?	+2	-1	0
3. ¿Mejoró la reacción adversa tras suspender la administración del fármaco o tras administrar un antagonista específico?	+1	0	0
4. ¿Reapareció la reacción adversa tras la readministración del fármaco?	+2	+1	0
5. ¿Existen causas alternativas (diferentes del fármaco) que podrían haber causado la reacción por sí mismas?	-1	+2	0
6. ¿Reapareció la reacción adversa tras administrar un placebo?	-1	+1	0
7. ¿Se detectó el fármaco en sangre (o en otros fluidos) en concentraciones tóxicas?	+1	0	0
8. ¿Fue la reacción más severa al aumentar la dosis o menos severa al disminuirla?	+1	0	0
9. ¿Tuvo el paciente alguna reacción similar causada por el mismo fármaco u otro semejante en cualquier exposición anterior?	+1	0	0
10. ¿Se confirmó el acontecimiento adverso por cualquier tipo de evidencia objetiva?	+1	0	0
Puntuación total	6--- → Probable		

Tabla 4
Sistema de puntuación RegiSCAR

Pregunta	No	Sí	No se sabe
Fiebre (≥ 38 grados)	-1	0	-1
Linfadenopatías (≥ 2 sitios, >1 cm)	0	1	0
Linfocitos atípicos	0	1	0
Eosinofilia			
700-1499 o 10-19,9		1	
≥ 1500 o $\geq 20\%$		2	
Rash cutáneo			
extensión $>50\%$	0	1	0
al menos 2: edema, infiltración, purpura, escara	-1	1	0
biopsia sugestiva de DRESS	-1	0	0
Órganos internos involucrados			
uno		1	
dos o más		2	
Resolución en >15 días			
al menos 3 investigaciones biológicas hechas y	-1	0	-1
negativo excluir diagnóstico alternativo	0	1	0
Puntuación total	7--- \rightarrow Caso definitivo		

Peyrie`re H *et al.* en un estudio publicado en el año 2006 señala que no puede ser negada la existencia de una entidad clínica, conocida bajo diversos nombres entre los que se incluyen: HSS (*anticonvulsant hypersensitivity syndrome*), DRESS (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*), DIDMOHS (*drug induced delayed multiorgan hypersensitivity syndrome*) y DIHS (*drug-induced hypersensitivity syndrome*), pero que su definición, su patrón clínico y biológico y sus límites deben ser revaluados con mayor precisión⁶.

El Síndrome DRESS es el tipo de reacción cutánea grave relacionada con fármacos más frecuente en el medio hospitalario según un estudio, en el que se evaluaron todas las reacciones cutáneas graves que tuvieron lugar en un hospital entre los años 2005 y 2010, en dicho estudio además concluían que el desconocimiento del fármaco desencadenante estaba relacionado con la mortalidad⁸.

Revisando la literatura reciente existe un único caso publicado de Síndrome DRESS relacionado con heparinas, se trata de una mujer de 50 años tratada con 4.000 IU/día de enoxaparina subcutánea tras histerectomía con resolución del caso tras tratamiento con corticoides durante 1 mes⁹.

Una revisión publicada en el año 2011 hace referencia a los fármacos más frecuentemente relacionados con el Síndrome DRESS, utilizando la escala de causalidad Re-

giSCAR para clasificar los casos publicados como "definitivo", "probable", "posible", y "no" relacionado. Un total de 44 fármacos fueron asociados a 172 casos publicados entre enero de 1997 y mayo del 2009, no siendo la heparina ninguno de ellos. El fármaco más reportado como desencadenante fue la carbamazepina y en la mayoría de los casos la relación se clasificó como probable/definitiva¹⁰.

CONCLUSIÓN

Resulta difícil evaluar este caso teniendo en cuenta que se trata de un paciente pluripatológico con gran cantidad de medicación asociada, además de tratarse de un paciente que permaneció durante la mayor parte de su ingreso hospitalario a cargo de la Unidad de Cuidados Intensivos.

El caso es compatible con los criterios diagnósticos del Síndrome DRESS, a pesar de que ninguno de los fármacos más fuertemente relacionados fueron administrados al paciente. Por lo tanto es complicado concluir con exactitud qué fármaco desencadenó el Síndrome DRESS en este paciente, proponiendo como fármaco posible la heparina sódica, ya que fue el fármaco inicialmente sospechoso de provocar la reacción de hipersensibilidad. Antes de poder esclarecer esta asociación, el paciente lamentablemente falleció por causas ajenas a dicho síndrome.

Al ser el Síndrome DRESS una de las reacciones cutáneas graves relacionadas con fármacos más frecuente en el medio hospitalario y debido a la mortalidad del 10% que presenta, es importante la publicación de este tipo de casos para tener conocimiento de otros fármacos no relacionados frecuentemente con el Síndrome DRESS pero que pueden ser potencialmente desencadenantes de estos eventos. Permaneceremos atentos por si fuese posible reportar nuevos casos, siendo esencial la notificación en los sistemas de farmacovigilancia.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflictos de intereses

BLIBLIOGRAFÍA

1. Roujeau JC, Stern RS, Wintroub BU. Reacciones cutáneas a medicamentos. En: Braunwald E, Fauci AS, et al, editores. Harrison principios de medicina interna. Vol 1. 17ª ed. Madrid: McGraw Hill; 2008. p. 346.
2. Uptodate. Roujeau, JC. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). (Internet). Massachusetts (EE.UU). Uptodate Waltham [updated 2014 Ago, citado 2014 Sept]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
3. Bouquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg.* 1996;1:250-7.
4. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Arganova®. (Internet). Madrid. AEMPS. [citado 2014 Sept]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/74548/74548_ft.pdf.
5. Bachot N, Roujeau JC. Differential Diagnosis of Severe Cutaneous Drug Eruptions. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4:561-72.
6. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Heparina sódica. Laboratorio Hospira. (Internet). Madrid. AEMPS. [citada 2014 Sept]. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/50156/FT_50156.pdf.
7. Peyrière 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;155:422-8.
8. Rosa Grando L, Berger Schmitt TA, Marchiori Bakos R. Severe cutaneous reactions to drugs in the setting of a general hospital. *An. Bras. Dermatol.* 2014 Sep-Oct; 89(5):758-762.
9. Ronceray S, Le Gall MF, Polard E, et al. Enoxaparin-Induced DRESS Syndrome. *Case Rep Dermatol.* 2012 Sep-Dec;4(3):233-237.
10. Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *American Journal of Medicine.* 2011;124(7):588-597.