Un caso de síndrome de DRESS asociado a fenitoína complicado por síndrome de hombre rojo por vancomicina

Olaiz-Fernández GA[1], Hernández-Fernández AM[2], Arboleya-Casanova H[2], Flores-Vargas JA[2], González-Herrera DJ[2], Gómez-Peña EG[1]
1 Centro de Investigación en Políticas, Población y Salud, UNAM. Ciudad Universitaria, Coyoacán, Ciudad de México (México)
2 Centro Institucional de Farmacovigilancia del Hospital Regional de Alta Especialidad de Ixtapaluca (México)

Fecha de recepción: 03/10/2018 - Fecha de aceptación: 27/12/2018

RESUMEN
Paciente masculino de 13 años de edad es ingresado en urgencias por presentar crisis convulsivas; se inicia con fenitoína y topiramato, posteriormente presentó dermatosis generalizada por lo que se le administra un antihistamínico; con el que ceden las lesiones se continuó con la fenitoína por tres días más y se exacerba la reacción adversa, por lo que es diagnosticado con posible síndrome DRESS, y se decide suspender la fenitoína. Además por riesgo de neuro-infección se agrega cefepime y vancomicina, con este último presento síndrome de hombre rojo y se suspende. Continúa con dermatosis generalizada y daño hepático por lo que se confirma síndrome de DRESS.

Palabras clave: **Síndrome de DREES, síndrome de hombre rojo, fenitoína, vancomicina.**

A case of DRESS syndrome associated with phenytoin complicated by vancomycin red man syndrome

SUMMARY
A 13 year old male patient is admitted to the emergency room due to seizures; treatment started with phenytoin and topiramate, that caused generalized dermatosis, for which an antihistamine was administered; with which the lesions decreased, phenytoin was continued for three more days and the adverse reaction was exacerbated, so he was diagnosed with possible DRESS syndrome, and phenytoin suspend. In addition, due to the risk of neuroinfection, cefepime and vancomycin were added, with the latter causing red man syndrome and it was also suspended. The patient continued with generalized dermatosis and liver damage, which confirms DRESS syndrome.

Key Words: **DREES syndrome, red man syndrome, phenytoin, vancomycin.**

INTRODUCCIÓN

Se presenta caso de paciente masculino de 13 años de edad, peso: 58,4 kg y talla: 1,66 m, sin antecedentes quirúrgicos, transfusionales, traumáticos o alérgicos.

Ingresó en el hospital el 28 de marzo por presentar crisis convulsivas con duración de 15 segundos y frecuencia diaria de dos episodios, caracterizado de movimientos mioclónicos en extremidades superiores, pérdida del estado de conciencia, supraversión de la mirada, desviación de la comisura labial y sialorrea; después de cada crisis el paciente presentó mareo, confusión y cefalea. Por lo que se inició tratamiento de fenitoína con dosis de impregnación de 1 g/D.U./I.V. y dosis de mantenimiento de 150 mg/I.V./8h/7 días, metamizol 500 mg/I.V./8h/10 días, ceftriaxona 1 g/I.V./12h/7 días, diazepam 10 mg/D.U./I.V, midazolam 2,5 mg/I.V./24h, paracetamol 750 mg/D.U./I.V. y topiramato 150 mg/V.O./12h/10 días. El paciente continuó bajo observación con los siguientes medicamentos anticonvulsivantes, fenitoína 150 mg/I.V./8h y topiramato 150 mg/V.O./24h.

El día 2 de abril inició con dermatosis generalizada maculopapular confluente, eritematosa muy pruriginosa, aparentaba encaje en algunas zonas, sin formar habones, con huellas de rascado, adicional a ello presentó edema palpebral bilateral y ligero edema en labios, por lo cual se administró dosis de antihistamínico H1 clorfenamina 10 mg/I.V./8h e hidrocortisona 50 mg/D.U./I.V. se continuó con dosis de fenitoína 150 mg/I.V./8h por tres días más.

El día 5 de abril el paciente presentó eritema generalizado con predominio en miembros inferiores, lesiones puntiformes tipo petequias y edema leve en piel, de manera que fue diagnosticado con posible síndrome de DRESS; se suspendió la fenitoína, sin embargo, por el riesgo de crisis convulsivas se cambió a levetiracetam 500 mg/V.O./8h y se administró dexametasona 6 mg/I.V./6h y difenhidramina 40 mg/I.V./24h. Debido a que presentó picos febriles y riesgo de neuro-infección se agregó al tratamiento cefepime 1 g/I.V./24h y vancomicina 1 g/I.V./24h. Por la noche presentó anafilaxia aparentemente asociada a la administración de vancomicina; los datos fueron compatibles con el síndrome de hombre rojo, por tanto se suspendió la vancomicina y se administró cloropiramina 0,35 mg/kg/D.U; cuando se tomó la TA, el paciente estaba hipo-

Elena Gabriela Gómez-Peña ◆ Zona cultural s/n. Edificio del C3 /CIPPS 2º piso, Ciudad Universitaria ◆ Coyoacán, 04510 Ciudad de México (México)
elena.gabriela.gomez@gmail.com

tenso con cifras de 60/40 mm Hg, por lo que se inició manejo agudo de anafilaxia administrando dosis de adrenalina 0,01 mg/kg/D.U. en cantidad de 3 dosis además de solución fisiológica al 0,9% 20 ml/kg, recuperando así la perfusión distal, el llenado capilar se recuperó en 2 segundos, se controló la fiebre con paracetamol 15 mg/kg/D.U. y se inició infusión de adrenalina con velocidad de infusión de 0,1 mcg/kg/min con restauración de la tensión arterial en cifras de 110/86 mm Hg. Los estudios de laboratorio no indicaron datos de infección y ante la mejoría de prurito se suspenden los antibióticos.

Dos días después se trasladó al paciente a terapia intensiva de pediatría para manejo integral con vigilancia hemodinámica, neurológica y respiratoria puesto que siguió presentando eosinofilia importante (Tabla 1), y fallo hepático (Tabla 2); el paciente persistió con picos febriles, no hubo mejoría con el tratamiento para anafilaxia, por tanto, se confirmó el diagnóstico de síndrome de DRESS asociado al uso de anticonvulsivantes aromáticos (fenitoína), ya que durante su estancia hospitalaria fue impregnado en una ocasión y estuvo en tratamiento durante 5 días. Se inició plan de manejo terapéutico con metilprednisolona (1 g máximo) durante 3 días y, posteriormente, dosis altas de mantenimiento a 20 mg/I.V./6h durante 15 días más, después se continuó con la reducción del mismo. El tratamiento con anticonvulsivante levetiracetam 500 mg/V.O./8h se mantuvo.

El día 15 de abril egresó de terapia intensiva a hospitalización sin manejo anticonvulsivo ya que no vuelve presentar crisis convulsivas.

El 24 de abril el paciente es dado de alta ante la mejoría del estado general.

DISCUSIÓN

Este caso demuestra que una de las reacciones adversas más severas, el síndrome DRESS (Drug Rash Eosinophilia and Systemic Symptoms), es una reacción a medicamentos rara y grave, la cual tiene una incidencia de 0,4 casos por 1.000.000 habitantes en la población general. Se ha asociado a los siguientes agentes antiepilépticos: fenitoína (4%), carbamazepina (27%), fenobarbital (6%) y lamotrigina (6%); de igual forma se asocia al alopurinol (11%), dapsona y sulfonamidas[1,2].

La patogenia se conoce parcialmente, se ha referido que puede existir un fenómeno inmunológico implicado en su origen que supone la liberación de citocinas por los linfocitos T y la activación de macrófagos, defectos en el metabolismo del medicamento, acetilación lenta y susceptibilidad de los linfocitos a los metabolitos tóxicos[1,3].

Los criterios diagnósticos del síndrome de DRESS son:

1. Rash cutáneo agudo.
2. Afectación de al menos un órgano interno.
3. Linfadenopatías por lo menos en dos sitios diferentes.
4. Cualquiera de las siguientes anomalías hematológicas: linfocitosis, eosinofilia o trombocitopenia.
5. Fiebre mayor de 38 grados centígrados.

El diagnóstico requiere la presencia de por lo menos 3 criterios[4].

Para el tratamiento del síndrome de DRESS es necesario descontinuar el medicamento relacionado con la reacción; en casos sin afección importante a órganos internos, se puede dar tratamiento con esteroides tópicos y antihistamínicos[5]. Aunque no existen criterios establecidos de severidad, se ha propuesto que tienen un cuadro clínico severo aquellos pacientes con elevación de transaminasas que tengan 5 veces arriba del límite superior de normalidad, afección pulmonar, renal o cardiaca. Estos casos deben ser manejados con esteroides sistémicos, con dexametasona (entre 15 y 20 mg al día) o prednisolona (entre 0,5 y 0,7 mg/kg/día), durante 8 semanas. Posteriormente, la dosis se irá disminuyendo de manera progresiva. En aquellos pacientes que no respondan al tratamiento con esteroides sistémicos, pueden utilizarse, adicionalmente inmunoglobulinas polivalentes intravenosas[6].

Este caso es un síndrome de DRESS que se asocia a la fenitoína debido a que es un fármaco aromático que presenta una incidencia de 4%, además de presentar una interacción farmacológica entre el topiramato y fenitoína en el que se ve disminuido el metabolismo de la fenitoína, incrementando su toxicidad.

Tabla 1. Resultados de eosinófilos

Valores de referencia: eosinófilos 0-4%	
Día	**%**
30 de marzo	8,8%
03 de abril	7,3%
08 de abril	12,0%
13 de abril	1,5%

Tabla 2. Resultados perfil hepático

Prueba	Resultado	Valores de referencia
TGO	212UI/L	13-39 UI/L
TGP	296 UI/L	7-52 UI/L
Fosfatasa alcalina	343 UI/L	200-495 UI/L
GGT	666 UI/L	9-64 UI/L

TOG: transaminasa glutámico oxalecética; TGP: transaminasa glutámico pirúvica; GGT: gamma glutamil transpeptidasa.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Quintero Martínez D, Flores Arizmendi R, Torres Rodríguez L. Síndrome de DRESS asociado con carbamazepina. Boletín Médico Hospital Infantil México, 2015;72(2):118-123.
2. Muciño-Bermejo, León-Ponce M, Briones-Vega M. Sindrome de Dress, Reporte de un caso clínico. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2013;51(3):330-5.
3. Ocampo-Garza J, Ocampo-Garza S, Martínez-Villareal J. D, Barbosa-González G. A, Ocampo-Candiani. Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS). Estudio retrospectivo de nueve casos. Rev Med. Chile, 2015;143:577-583.
4. Prados-Castano M, et al. DRES Síndrome induced by meropenem. Allergol Immunopathol (Madrid). 2014. <<http://dx.doi.org/10.1016/j.aller.2013.12.004>>.
5. Muciño-Bermejo J, Díaz de León-Ponce M, Briones-Vega, Guerrero-Hernández, Sandoval-Ayala, Sáenz-Coronado, Briones-Garduño. Síndrome de DRESS. Rev Med. Instituto Mexicano del Seguro Social, 2013;51(3): 330-335.
6. Bommerbach T.J; et al. Management of Psychotropic drug-induced DRESS Syndrome: A systematic review. Clin Proc. 2016;9(16):787-801.