

Síndrome de Dress Asociado a Carbamazepina: Revisión de Un Caso

Reporte de Caso

Karla Paloma Castillo-Becerra¹, Wendy Jazmin Moreno-Gutiérrez¹, Dalia Lizbeth Navarro-Gastélum¹, Mayra Fajardo-Olivas² y Héctor Tecuanhuey-Tlahuel³

¹ Médico pasante del Servicio Social Unidad de Medicina Familiar 37 Instituto Mexicano del Seguro Social Hermosillo, Sonora. México

² Residente de tercer año de la especialidad de Medicina Familiar Unidad de Medicina Familiar 37 Instituto Mexicano del Seguro Social Hermosillo, Sonora. México

³ Médico Especialista en medicina familiar, Coordinador clínico de investigación en Salud Unidad de Medicina Familiar 37 Instituto Mexicano del Seguro Social Hermosillo, Sonora. México

Fecha de recepción del manuscrito: 17/Noviembre/2024

Fecha de aceptación del manuscrito: 31/Diciembre/2024

Fecha de publicación: 20/Abril/2025

DOI: 10.5281/zenodo.16376135

Creative Commons: Esta obra está bajo una Licencia Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Derivadas 4.0 Internacional.

Resumen—

El síndrome de DRESS es una reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos con una incidencia estimada de 1 en 1,000 a 10,000. Se presentó el caso de una femenina de 42 años que ingresa con una dermatosis generalizada que evolucionó a insuficiencia hepática aguda, identificándose como síndrome de DRESS, progresando a falla cardíaca aguda con necesidad de intubación orotraqueal; Tuvo una estancia de 40 días de hospitalización en donde evolucionó de manera favorable con normalización de enzimas hepáticas. El objetivo de este caso es el reconocimiento del síndrome para el manejo oportuno y disminución de la morbimortalidad.

Rev Med Clin 2025;9(1):e2042509008

Palabras clave—Síndrome de Hipersensibilidad a Medicamentos, Carbamazepina, Citomegalovirus, Insuficiencia hepática aguda

Abstract—Dress Syndrome Associated to Carbamazepine: Case Report

DRESS syndrome is a drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms with an estimated incidence of 1 in 1,000 to 10,000. The case of a 42-year-old female who was admitted with a generalized dermatosis that evolved into acute liver failure, identified as DRESS syndrome, progressing to acute heart failure with the need for orotracheal intubation; She had a 40 day hospital stay, where she evolved favorably with normalization of liver enzymes. The objective of this case is the recognition of the syndrome for proper management and reduction of morbimortality.

Rev Med Clin 2025;9(1):e2042509008

Keywords—Drug Hypersensitivity Syndrome, Carbamazepine, Cytomegalovirus, Acute liver failure

INTRODUCCIÓN

La carbamazepina es un anticonvulsivo prototípico bloqueador de los canales de sodio, es útil para el tratamiento de crisis focales y generalizadas, neuralgia del trigémino, glossofaríngeo y la manía en el trastorno bipolar. Este medicamento es metabolizado en el hígado por el CYP3A4 principalmente, CYP2C8 y CYP3A5. Así como también se ha descrito como causante del síndrome de DRESS, aumentando el riesgo en pacientes con el alelo HLA*31:01.^{1,2}

El síndrome de DRESS es una reacción de hipersensibilidad tipo IVb inducida por fármacos,³ y se han asociado más de 60 medicamentos como son los anticonvulsivos aromáticos (principalmente carbamazepina, fenitoína y fenobarbital), siendo el causante del 50% en pediátricos y 35% en adultos, sulfonamidas con un 12% en adultos, dapsona, antiinflamatorios no esteroideos (piroxicam, ibuprofeno y diclofenaco), antibióticos betalactámicos siendo la segunda causa en niños con un 30% (vancomicina), alopurinol siendo la segunda causa en adultos en un 18%. Sin embargo, en alrededor de 10-20% de casos no se identifica el fármaco causal.^{4,5} Es una patología rara pero potencialmente fatal, caracterizada por afectación dermatológica y sistémica, con eritema multiforme difuso, edema facial, eritrodermia, linfadenopatías, anormalidades hematológicas (eosinofilia), asociado a reactivación viral de VHS-6, CMV y VEB con aumento de niveles de IgG e identificación viral por PCR, y finalmente daño a órgano, principalmente hígado, riñón, corazón, pulmones y glándulas endocrinas.^{4,5,11}

La patogenia no se conoce por completo, debido a que se engloban diferentes mecanismos como el metabolismo incompleto de fármacos, acumulación de metabolitos reactivos que puede llevar a una reacción inmunológica y retardada de fármacos, un estado transitorio de inmunosupresión y probable reactivación de infecciones virales latentes con una respuesta inmune antiviral posterior, además de susceptibilidad genética, la cual puede estar explicada por HLA específicos que tienen mayor afinidad de unión por un fármaco específico lo que provoca respuesta inmunitaria adversa. Esta se presenta como una respuesta tipo Th2, con expansión de células T y citocinas relacionadas con hipereosinofilia, como la Interleucina 4 (IL-4), IL-5, IL-13 y la quimiocina regulada por activación del timo (TARC).^{4,11}

La reactivación viral es el resultado de un efecto directo del fármaco culpable o de un estado de inmunodeficiencia causado por las respuestas anti fármaco que puede inducir respuestas antivirales que contribuyen al desarrollo de los efectos sistémicos.^{2,4}

La incidencia estimada de este síndrome varía desde 1 en 1,000 y 1 en 10,000 casos de exposición a fármacos.⁴ En

Datos de contacto: Héctor Tecuanhuey-Tlahuel, Calle Pedro Moreno No. 62 Colonia Centenario 83270 Hermosillo, Sonora, México., Tel: (+52) 66 2155 9870, hectortlahuel1@gmail.com

general, la mortalidad varía del 3% al 20% lo cual representa una emergencia dermatológica y aproximadamente el 94% de los pacientes requiere hospitalización.^{6,11}

REPORTE DE CASO

Femenino de 42 años, sin alergias medicamentosas ni hábitos tóxicos. Como antecedentes personales patológicos presentaba asma desde la infancia en manejo con salbutamol de rescate, se refieren episodios de hipotensión en manejo con norfenefrina en gotas, crisis convulsivas ocasionales no diagnosticadas ni tratadas, y portadora de lumbalgia crónica en manejo con carbamazepina 200 mg cada 24 horas (iniciada cuatro semanas antes de su padecimiento) e indometacina 25 mg cada 12 horas por 7 días.

Ingresó al servicio de urgencias por presentar pico febril de 39°C con crisis convulsiva en su domicilio y datos de dermatosis generalizada que afectaba cara, tronco y extremidades respetando palmas y plantas con prurito y angioedema en cara de 6 días evolución.

Como antecedente reciente, inició tratamiento con carbamazepina a dosis de 200 mg cada 24 horas por cuatro semanas, para el control de lumbalgia crónica.

A la anamnesis paciente refiere iniciar con angioedema, automedicándose con antihistamínicos sin respuesta que evoluciona a un eritema morbiliforme con afectación del más 50% de superficie corporal y prurito generalizado acompañado de picos febriles de 39°C.



Figura 1: Eritema morbiliforme

A su ingreso al servicio de urgencias la paciente se encontraba consciente, orientada en tiempo, lugar y persona, cooperadora al interrogatorio, tegumentos con adecuada hidratación, piel con presencia de eritema morbiliforme pruriginoso generalizado de cabeza hasta tercio medio de la pierna (Figura 1) acompañado angioedema, resto sin alteraciones. Signos vitales a su ingreso tensión arterial 119/076 mmHg,

Parámetro	Día 1	Día 9	Día 12	Día 15	Día 17	Día 32	Día 38
Hb, g/dl	12.40	10.14	9.70	-	5.70	5.90	8.0
Plaquetas, miles/ μ L	244	169	163	-	56	97	179
Leucocitos, $10^3/\mu$ L	10.04	22.11	10.10	-	6.70	9.06	5.70
Eosinófilos, $10^3/\mu$ L	0.69	8.90	1.30	-	0.05	0.06	0.37
TP, seg.	15.5	13.3	16.3	26.3	15.4	-	-
BT, mg/dL	1.12	4.21	11.1	20.9	21.7	8.2	6.04
BD, mg/dL	0.79	2.87	9.46	16.5	17.5	7.3	4.9
ALT, UI/L	375	236	1,530	1,494	637	123	96
AST, UI/L	165	174	-	1,221	313	55	54
GGT, UI/L	429	896	804	495	255	274	185
DHL, UI/L	454	718	2,095	1,412	654	490	542
Pro-BNP, ng/L	-	-	3,316	1,093	-	-	-

Tabla 1: Resultados de laboratorios. HB: Hemoglobina, PLT: Plaquetas, LEU: Leucocitos, EOS: Eosinófilos, TP: Tiempo de protrombina, BT: Bilirrubina total, BD: Bilirrubina directa, ALT, Alanina aminotransferasa, AST: Aspartato aminotransferasa, GGT: Gamma glutamil transferasa, DHL: Deshidrogenasa láctica, Pro-BNP: Péptido natriurético tipo B. **Fuente:** Estudios de laboratorio del Instituto Mexicano del Seguro Social

frecuencia cardiaca 91 lpm, frecuencia respiratoria 19 rpm, temperatura 36.7°C y SaO₂ 98 %



Figura 2: Exantema generalizado que evoluciona a una apariencia purpúrica

Es valorada por el servicio de dermatología quienes inician pulsos de metilprednisolona. A su pase a medicina interna se solicitan laboratorios en donde se encuentran datos de insuficiencia hepática aguda (Tabla 1), toxicodermia (Figura 2), aunado a falla orgánica múltiple y anasarca, motivo por el cual se decidió su ingreso a UCI. Se realizó manejo de la vía aérea secundario a insuficiencia cardiaca aguda, con seguimiento cercano de función hepática con tendencia a la normalización. Se reportó como eventualidad evacuaciones melénicas concordantes con sangrado de tubo digestivo alto, se colocó catéter Mahurkar y se inició diálisis con albúmina

MARS, así como transfusión de múltiples hemoderivados. La paciente mostró mejoría clínica, así como laboratoriales, se retiró intubación orotraqueal a los 3 días sin presentar datos de dificultad respiratoria por lo que se decidió su egreso a piso de medicina interna para continuar con su tratamiento, donde fue valorada por el servicio de hematología quien agregó prednisona y eritropoyetina. Se recabó panel viral solicitado a su ingreso el cual reportó niveles elevados de IgG para CMV. Por su mejoría clínica y laboratorial se dio de alta del servicio y se continuó manejo ambulatorio por servicio de gastroenterología y medicina interna.

DISCUSIÓN

El síndrome de DRESS es el resultado de una compleja interacción entre exposición a medicamentos, predisposición genética y reactivación de virus latentes, en especial virus de la familia Herpesviridae, particularmente VHS 6, CMV, y VEB.⁶

Los fármacos implicados con mayor frecuencia en esta patología son anticonvulsivos aromáticos, antibióticos betalactámicos y antiinflamatorios no esteroideos, sin embargo en alrededor de 10-20% de casos no se identifica el fármaco causal.^{4,5}

Los síntomas generalmente comienzan 2-8 semanas posterior a la ingesta de fármacos,^{4,7} y puede persistir por semanas de la suspensión. Inicia con síntomas prodrómicos como malestar general, prurito y fiebre de 38° a 40° C en el 75-100% de los casos,⁶ siguiendo con manifestaciones dermatológicas de días a semanas como eritema morbiliforme pruriginoso difuso e infiltrativo, que involucra más del 50% de superficie corporal, que con el tiempo evoluciona a una apariencia purpúrica y piel escaldada difusa.⁶ En el 50% de pacientes presentan edema facial, simétrico y persistente. Las manifes-

taciones hematológicas incluyen leucocitosis, precedida de leucopenia y linfopenia; la presencia de linfocitos atípicos, trombocitopenia, anemia y eosinofilia ocurre en el 60-70% de casos. En el 90% de casos al menos un órgano se encuentra involucrado, siendo el hígado el más común en un 60-80% de casos, manifestándose generalmente como hepatitis, en las que se encuentra elevación dos veces el valor superior de ALT y 1.5 veces de fosfatasa alcalina (FA).⁶

El diagnóstico de esta patología se basa en criterios según RegiSCAR, que valora la presencia de fiebre, linfadenopatías, eosinofilia, linfocitos atípicos, presencia de síntomas cutáneos con 3 criterios diferentes, involucro sistémico, resolución en 15 días, presencia de otras posibles patologías, con una puntuación desde -1 a +2.^{6,8}

El diagnóstico de este síndrome es complejo debido a qué existen numerosos diagnósticos diferenciales, principalmente las enfermedades dermatológicas como síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), las cuales se caracterizan por signo de Nikolsky positivo, mientras que DRESS se presenta como una erupción morbiliforme o maculopapular.¹⁰ Otros diagnósticos diferenciales incluyen infecciones (VEB, CMV, parvovirus, *Mycoplasma pneumoniae* y síndrome de piel escaldada estafilocócica), enfermedades reumatológicas (enfermedad de Kawasaki, artritis idiopática juvenil de inicio sistémico, lupus eritematoso sistémico) así como enfermedades hematológicas (síndrome de activación de macrófagos, neoplasias hematológicas, pseudolinfoma).⁴

El éxito terapéutico consiste en el reconocimiento temprano del síndrome y la retirada inmediata del fármaco causal.⁶ El tratamiento dependerá de la gravedad del síndrome de DRESS, en casos leves, en donde no existe daño a ningún órgano, el tratamiento a considerar son corticoides tópicos, emolientes y antihistamínicos. Cuando se trata gravedad moderada a severa, en donde hay compromiso orgánico, el tratamiento debe incluir, además de lo anterior mencionado en casos leves, corticoides sistémicos a dosis de 1mg/kg/día durante dos a tres semanas con reducción gradual durante cuatro a seis semanas. Cuando haya contraindicación para corticoides, signos de alarma como insuficiencia hepática o respiratoria, se puede utilizar ciclosporina a dosis de 4-5 mg/kg/día durante cinco a siete días, inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis.^{6,9}

Las complicaciones crónicas se manifiestan hasta en el 11% de pacientes, se pueden presentar hasta 4 años después de la resolución de la fase aguda; siendo la más común la tiroiditis autoinmune, además se observa diabetes, anemia hemolítica autoinmune y alopecia. También se pueden presentar padecimientos psicológicos como depresión, ansiedad y temor a uso de medicamentos.^{2,9}

En este caso la paciente presentaba 4 criterios según RegiSCAR por lo que se diagnostica síndrome de DRESS asociado a carbamazepina, refractaria a tratamiento con corticoides y necesidad de colocación de catéter Mahurkar, diálisis

con albúmina MARS, así como transfusión de múltiples hemoderivados con mejoría clínica y laboratorial, durante su estancia intrahospitalaria. En el caso reportado no se pudo comprobar la asociación viral, se obtuvieron títulos elevados de IgG CMV sin embargo no fue posible detectar la presencia viral mediante PCR, con un pronóstico reservado por posibles complicaciones a largo plazo.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS

Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

FINANCIAMIENTO

El financiamiento del trabajo fue cubierto por los autores.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores niegan presentar conflictos de interés en este trabajo

REFERENCIAS

- [1] Katzung B, Trevor A. Basic and clinical pharmacology 15e. 15a ed. Columbus, OH, Estados Unidos de América: McGraw-Hill Education; 2023.
- [2] Schunkert EM, Divito SJ. Updates and insights in the diagnosis and management of DRESS syndrome. *Curr Dermatol Rep* [Internet]. 2021;10(4):192–204. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s13671-021-00348-z>
- [3] Mani R, Monteleone C, Schalock PC, Truong T, Zhang XB, Wagner ML. Rashes and other hypersensitivity reactions associated with antiepileptic drugs: A review of current literature. *Seizure* [Internet]. 2019; 71:270–8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1059131119301888>
- [4] Manieri E, Dondi A, Neri I, Lanari M. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome in childhood: a narrative review. *Front Med (Lausanne)*
- [5] Calle AM, Aguirre N, Ardila JC, Cardona Villa R. DRESS syndrome: A literature review and treatment algorithm. *World Allergy Organ J* [Internet]. 2023;16(3):100673. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S193945512200049>
- [6] Criado PR, Ianhez M, Miot HA, Criado RFJ, Talhari C, Müller Ramos P. DRESS syndrome: an interaction between drugs, latent viruses, and the immune system. *An Bras Dermatol* [Internet]. 2024;100(1):104–20. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.abd.2023.12.010>
- [7] Ochando Díez-Canseco M, Reguero Capilla M, Domínguez-Romero I, Menéndez-Rivero E, Prados DRESS syndrome and flare-up due to antiepileptics: how to solve the problem, [Internet]. 2023; 10:1108345. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2023.11.006>
- [8] Sasidharanpillai S, Ajithkumar K, Jishna P, Khader A, Anagha KV, Binitha MP, et al. RegiSCAR DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) validation scoring system and Japanese consensus group

criteria for atypical drug-induced hypersensitivity syndrome (DiHS): A comparative analysis. *Indian Dermatol Online J* [Internet]. 2022;13(1):40–5. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/idoj.idoj_196_21

- [9] Cardones A.R. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome. *Clin Dermatol*. 2020;38:702–711. doi: 10.1016/j.clindermatol.2020.06.008. [DOI]
- [10] Guzmán T.C., Escandon S., Shuchleib M., Pliego M., Galván F., Llaca B., De la barreda F., Síndrome de DRESS: el gran imitador. Revisión de la literatura. *Dermatología Cosmética, Médica y Quirúrgica*. Edición enero-marzo 2023 Vol. 21 (No.21) <https://dcmq.com.mx> > edicion-eneo-marzo-2023-volum
- [11] Wu X, Yang F, Chen S, Xiong H, Zhu Q, Gao X, et al. Clinical, viral and genetic characteristics of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) in Shanghai, China. *Acta Derm Venereol* [Internet]. 2018;98(4):401–5. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2340/00015555-2867n>