

Reporte de caso

Medwave 2016 Feb;16(1):e6389 doi: 10.5867/medwave.2016.01.6389

Reacción cutánea al tratamiento con carbamazepina o síndrome DRESS: presentación de un caso

Skin reaction to carbamazepine or DRESS syndrome: a case presentation

Autores: Emigdio Jesús Cabrera Fundora[1], Yuliet Cabrera Osorio[1], Claudia Cabrera Osorio[1]

Filiación:

[1] Policlínico Hospital Alberto Fernández Valdés, Santa Cruz del Norte, Mayabeque, Cuba

E-mail: emigdio@infomed.sld.cu

Citación: Cabrera Fundora EJ, Cabrera Osorio Y, Cabrera Osorio C. Skin reaction to carbamazepine or DRESS syndrome: a case presentation. *Medwave* 2016 Feb;16(1):e6389 doi: 10.5867/medwave.2016.01.6389

Fecha de envío: 7/11/2015

Fecha de aceptación: 29/1/2016

Fecha de publicación: 25/2/2016

Origen: no solicitado

Tipo de revisión: con revisión por dos pares revisores externos, a doble ciego

Palabras clave: carbamazepine, drug eruptions, maculopapular drug eruption, DRESS syndrome

Resumen

La carbamazepina es un medicamento de empleo habitual que puede producir efectos secundarios y en algunos casos reacciones adversas como vértigos, somnolencia y reacciones cutáneas que pueden ser severas como el síndrome DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). Se caracteriza por erupción cutánea tardía y lenta progresión, linfocitos atípicos con eosinofilia y síntomas sistémicos como fiebre, adenopatías, hepatopatía y trastornos renales, pudiendo llegar a la muerte del paciente. Se presenta un caso para destacar la importancia del diagnóstico temprano del síndrome DRESS, que garantice un manejo adecuado para la supervivencia del paciente. Es una paciente bajo tratamiento con carbamazepina para neuralgia del trigémino, que al tiempo comienza con lesiones cutáneas que se interpretan como reacción de hipersensibilidad. Al no mejorar con tratamiento inicial y empeorar el cuadro cutáneo, acompañándose de síntomas generales, se realizan análisis complementarios y se plantea el diagnóstico de síndrome DRESS que se resuelve definitivamente con esteroides.

Abstract

Carbamazepine is a frequently used drug that can produce adverse reactions like vertigo, somnolence and severe skin reactions like Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms Syndrome (DRESS Syndrome). This syndrome is characterized by a late-appearing, slow-progressing cutaneous eruption accompanied by atypical lymphocytes, eosinophilia, and systemic symptoms such as fever, lymphadenopathy, hepatic compromise, and renal dysfunction that can be severe enough to cause death. We present a case that aims to highlight the importance of an early diagnosis of DRESS syndrome to adjust therapy and improve survival. The patient is a female patient prescribed carbamazepine for trigeminal neuralgia who presented with skin lesions, which were initially attributed to a hypersensitivity reaction. The lesions worsened in spite of treatment and systemic symptoms ensued. A diagnosis of DRESS syndrome was proposed and steroid treatment was initiated with rapid improvement.

Introducción

La carbamazepina es un medicamento de empleo habitual para el tratamiento de múltiples afecciones como la epilepsia, neuralgia del trigémino y glossofaríngeo, neuritis pos herpética, neuropatía diabética y otros dolores severos asociados a trastornos neurológicos [1].

En la mayoría de estos casos se requieren tratamientos prolongados para lograr el objetivo terapéutico, por lo que producen efectos secundarios con frecuencia y en algunos casos reacciones adversas frecuentes como vértigos, somnolencia, ataxia, nistagmo y erupciones cutáneas eritematosas generalizadas [1],[2].

En ocasiones puede llegar a presentarse una verdadera entidad como el exantema pustuloso generalizado agudo, el síndrome de *Stevens Johnson* o necrólisis epidérmica tóxica y el síndrome DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, por sus siglas en inglés); patologías que cursan con alteraciones sistémicas que pudieran llevar a la muerte del paciente [3],[4].

El término "DRESS" fue propuesto por primera vez en el año 1996 por *Bocquet et al.* para referirse a una reacción cutánea por el efecto de algunos medicamentos, que se acompañaba de eosinofilia y síntomas sistémicos. De esta manera, se diferenciaba del llamado pseudolinfoma inducido por drogas descrito por *Saltzstein y Ackerman* en 1959 [5].

Esta entidad tiene un inicio tardío y cursa de forma lenta y prolongada, con una incidencia de alrededor de uno en

1000 a 10 000 pacientes que hacen reacciones a los medicamentos y constituye un desafío diagnóstico dada la variedad de formas en que se manifiesta [6]. Es por ello que se presenta este caso, con el objetivo de destacar la importancia del diagnóstico temprano del síndrome DRESS que garantice un manejo adecuado para la supervivencia del paciente.

Caso clínico

Paciente femenina de 60 años de edad, con antecedentes de salud que inició con dolor en la cara en forma de "latigazo" a nivel del agujero mentoniano derecho sin otra sintomatología acompañante. Es tratada con analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos en el área de salud, con alivio rápido.

A los pocos días de terminar dicho tratamiento, la paciente comienza nuevamente con dolor de igual localización, en esta ocasión intenso que se irradiaba al resto de la cara. Por este motivo acude al servicio de cirugía maxilofacial, donde se le realiza el diagnóstico de neuralgia del trigémino, tercera rama, y se indica tratamiento con carbamazepina 200 mg cada ocho horas.

Dos meses después de iniciado el tratamiento con carbamazepina, la paciente acude por lesiones cutáneas máculo-papulosas hipercrómicas localizadas en miembros superiores y cara. Las lesiones se acompañan de ligero edema limitado a los labios y prurito (Figura 1). Ante dicho cuadro se plantea el diagnóstico de reacción de hipersensibilidad a la carbamazepina, suspendiéndose el tratamiento con dicho fármaco y se indican antihistamínicos sistémicos.



Figura 1. Reacción cutánea en paciente con síndrome DRESS por carbamazepina.

Tres días después, la paciente comienza con fiebre de 39°C y malestar general con incremento en las lesiones cutáneas. Por esta razón se realizan exámenes complementarios. Se toma biopsia de piel y se interconsulta

con dermatólogo, quien propone el diagnóstico de síndrome DRESS por el cuadro clínico y los datos de los estudios realizados (Tabla 1).

Complementario	Resultado
Hemograma Leucograma	Hb: 11,2 g/dL - Hto: 0,36 L/L (36 Vol.%) Leucocitos totales: 11,2 x 10 ⁹ /l Diferencial: <i>Neutrófilos: 57%</i> <i>Linfocitos: 36%</i> <i>Eosinófilos: 7%</i> <i>Informan presencia de linfocitos atípicos.</i>
Conteo de plaquetas TGP TGO Creatinina Ácido Úrico Urea	238 x 10 ⁹ /l 32 UI 24 UI 0,9 mg/dl 4,5 mg/dl 24,8 mg/dl
Biopsia de piel	Piel con degeneración hidrópica de la membrana basal con edema de la dermis superior e inflamación perivascular e intersticial de linfocitos y eosinófilos. Aspecto histológico correspondiente a dermatitis alérgica reactiva.

TGP: alanina transaminasa

TGO: aspartato aminotransferasa

Tabla 1. Resultado de los exámenes complementarios en paciente con síndrome DRESS.

Se comienza tratamiento con prednisona 20 mg cada ocho horas durante tres días, que posteriormente se fue disminuyendo a 10 mg cada ocho horas y a 5 mg cada ocho horas, luego cada 12 horas y finalmente a diario. Cada

cambio se efectuó cada tres días. Además se indicó la administración tópica de triamcinolona en crema dos veces al día. Todo ello llevó a resolver definitivamente la entidad (Figura 2).



Figura 2. Estado de la piel de la paciente al concluir el tratamiento.

El tratamiento para la neuralgia del trigémino se hizo mediante infiltraciones en áreas periféricas con 0,5 ml de alcohol al 95% y 0,5 ml de lidocaína al 2% a nivel del agujero mandibular próximo a la espina de *Spix*, cara interna del ángulo de la mandíbula. Allí se bloquea el dentario inferior, que es la tercera rama del trigémino, y a nivel del agujero mentoniano por donde emerge en su porción anterior en la mandíbula, a nivel del primer y segundo premolares, específicamente del lado derecho. Con ello, presentó una evolución favorable hacia la curación con solo dos sesiones con una semana de intervalo entre ellas.

Discusión

La Organización Mundial de la Salud define las reacciones adversas a medicamentos como la respuesta nociva y no intencionada a un fármaco, que ocurre cuando este se

administra en dosis normales para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad, o para modificar una función fisiológica [7].

Las reacciones adversas cutáneas pueden afectar entre el 2 y 7% de los pacientes que reciben algún tratamiento sistémico, siendo los anticonvulsivantes como la carbamazepina y los antimicrobianos los fármacos que más inciden en su aparición. Estas reacciones constituyen un problema de salud serio para los pacientes que las presentan, estimándose una incidencia del 6,7% en Estados Unidos, del 6,5% en Reino Unido, mientras que en Suiza contribuyen al 3% de los fallecidos [8].

Las reacciones de hipersensibilidad a la carbamazepina son de tipo B y no pueden predecirse, ya que no muestran una relación evidente a las dosis empleadas y afectan solo a una minoría de los pacientes. Esto obedece a factores propios

del huésped y no pueden ser reproducidas en modelos animales [9].

Varios mecanismos podrían explicar esta afectación, dentro de ellos las alteraciones propias del metabolismo de la droga, la elevada susceptibilidad leucocitaria a los tóxicos productos de este metabolismo y hasta implicaciones inmunológicas mediadas por la interleuquina-5 [9],[10].

En las personas con síndrome de hipersensibilidad inducida por carbamazepina se observan varios tipos de células T específicas del fármaco en la sangre periférica, incluyendo células CD4 +, CD8 + y CD4-CD8 + relacionadas con la presencia de un gen alelo HLA-A*3101 [9],[11].

El síndrome DRESS es una de las formas en que se puede presentar un paciente con reacción a la carbamazepina y, aunque la prevalencia de esta entidad es baja, se debe considerar este diagnóstico ya que los pacientes no tratados pueden evolucionar hacia la muerte [12],[13].

La enfermedad es más frecuente en adultos latinoamericanos de piel negra y en ambos sexos de manera similar, aunque se reportan casos en edades pediátricas y en pacientes de la tercera edad con una menor frecuencia, pero con presentaciones generalmente más severas [12],[13].

Las características clínicas del síndrome, así como los métodos para su diagnóstico definitivo, aún no están bien establecidos debido a la rareza con que se presenta y a su variable forma de presentación desde el punto de vista dermatológico [10],[14].

Sin embargo, se deben tener en cuenta algunos criterios enunciados por Bocquet referidos por Phillips *et al.*, en el cuadro clínico dado por una erupción cutánea relacionada con el empleo de medicamentos. Lo mismo se debe considerar con el resultado de los complementarios, como la presencia de linfocitos atípicos en sangre periférica, y un conteo excesivo de eosinófilos similar al caso que se presenta [5],[15].

Se pueden presentar otras manifestaciones clínicas similares a este caso como fiebre, prurito, rubicundez generalizada, edema y otras como adenopatías de 2 cm o más, hepatopatía con elevación de las transaminasas, trastornos renales dados por nefritis intersticial y neumonitis o miocarditis acompañante [5],[14],[15].

Debido a las múltiples manifestaciones, algunas de ellas inespecíficas, puede confundirse con reacciones adversas a los medicamentos; tal como se pensó en el caso que se presenta, y con enfermedades que tienen inicios similares, como la escarlatina, y otras exantemáticas de la piel descritas por Quintero Martínez y Muciño Bermejo [16],[17].

El tratamiento inicial del síndrome DRESS incluye la suspensión inmediata del medicamento, conducta que fue tomada en este caso y el empleo de esteroides por vía sistémica, aspecto que no se tuvo en cuenta en el manejo

inicial. Algunos pacientes requerirán la administración de inmunoglobulina intravenosa, plasmaféresis o combinaciones de estas medidas terapéuticas [18].

Sería importante señalar que muchos pacientes requerirán de tratamientos intensivos, debido al deterioro sistémico con el objetivo de un seguimiento más estrecho de su evolución, así como vigilar la aparición de complicaciones que pudieran dar al traste con la vida del paciente [19].

La presentación del caso se realizó teniendo en cuenta las directrices CARE para el reporte de casos clínicos [20].

Conclusiones

No todas las lesiones cutáneas en pacientes que inician un tratamiento, se deben a reacciones adversas al medicamento. En algunos casos puede tratarse de una verdadera enfermedad como el síndrome DRESS.

Ante la aparición de síntomas sistémicos y alteraciones en la serie leucocitaria en un paciente con supuesta reacción cutánea medicamentosa, se debe sospechar y descartar alguna entidad clínica más severa.

La suspensión del medicamento responsable del síndrome DRESS debe ser el paso inicial en el manejo de estos pacientes, unido a la administración de esteroides por vía sistémica.

Notas

Aspectos éticos

El consentimiento informado solicitado por Medwave, ha sido firmado por la paciente; una copia de este fue remitido a la dirección editorial de la revista.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores han completado el formulario de declaración de conflictos de intereses del ICMJE traducido al castellano por Medwave, y declaran no haber recibido financiamiento para la realización del reporte; no tener relaciones financieras con organizaciones que podrían tener intereses en el artículo publicado, en los últimos tres años; y no tener otras relaciones o actividades que podrían influir sobre el artículo publicado. Los formularios pueden ser solicitados contactando al autor responsable o a la dirección editorial de la Revista.

Financiamiento

Los autores declaran que no hubo fuentes de financiación externas.

Referencias

1. Calvo Barbado DM, Delgado Martínez I, editores. Formulario Nacional de Medicamentos. 4ta ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2014. | [Link](#) |
2. Martínez Leiva A, Rivero León A, del Pozo Nistal Y. Uso y abuso en la prescripción de la carbamazepina en el Área Sur de Morón. *Mediciego*, 2012;18 (no. Esp) | [Link](#) |

3. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med.* 1994 Nov 10;331(19):1272-85. | [PubMed](#) |
4. Chávez-Lemus FA, Reynoso-von Drateln C, Rodríguez-Martínez N. Prevalencia de las farmacodermias en pacientes hospitalizados en el Servicio de Dermatología de la UMAE del Centro Médico Nacional de Occidente. Periodo 2004-2012. *Dermatol Rev Mex.* 2014;58(4):339-45. | [Link](#) |
5. Bocquet 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 Dec;15(4):250-7. | [PubMed](#) |
6. Osuna Osuna J, Toledo Bahena ME, Valencia Herera A, Ramírez Cortés E, Mena Cedillos C. Reacción por drogas con eosinofilia: Síndrome DRESS, un gran simulador. *Dermatología CMQ.* 2013;11(2):142-7. | [Link](#) |
7. Organización Mundial de la Salud. Medicamentos Esenciales y Productos de Salud. La seguridad de los medicamentos. Ginebra: OMS; 2003. | [Link](#) |
8. Ferraz AV, Escasany AA, Xolvi CP, de Bolós JMA. Revisión sistemática de los estudios de evaluación del coste de las reacciones adversas a medicamentos. *Gac Sanit.* 2012;26(3): 277-83. | [Link](#) |
9. Fricke-Galindo I, Jung-Cook B, Llerena A, López-López M. Farmacogenética de reacciones adversas a fármacos antiepilépticos. *Neurología.* 2015. De próxima aparición. | [Link](#) |
10. Revuz J, Valeyrie-Allanore L. Drug Reactions. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, Cerroni L, Heymann WR, Callen JP, editors. *Dermatology.* 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008: 335-356. | [Link](#) |
11. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, Farrell JJ, Kasperavičiūtė D, Carrington M, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *N Engl J Med.* 2011 Mar 24;364(12):1134-43. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
12. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, Roujeau JC. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med.* 2011 Jul;124(7):588-97. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
13. Walsh SA, Creamer D. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): a clinical update and review of current thinking. *Clin Exp Dermatol.* 2011 Jan;36(1):6-11. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
14. Criado PR, Criado RFJ, Avancini JDM, Santi CD. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts. *An Bras Dermatol.* 2012; 87(3):435-49. | [Link](#) |
15. Phillips EJ, Chung WH, Mockenhaupt M, Roujeau JC, Mallal SA. Drug hypersensitivity: pharmacogenetics and clinical syndromes. *J Allergy Clin Immunol.* 2011 Mar;127(3 Suppl):S60-6. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
16. Quintero-Martínez DC, Flores-Arizmendi RA, Torres-Rodríguez L. Síndrome de DRESS asociado con carbamazepina. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2015;72(2):118-23. | [Link](#) |
17. Muciño-Bermejo J, Díaz de León-Ponce M, Briones-Vega CG, Guerrero-Hernández A, Sandoval-Ayala OI, Sáenz-Coronado AG, et al. Síndrome de DRESS. Reporte de un caso clínico. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013;51(3):330-5. | [Link](#) |
18. Funck-Brentano E, Duong TA, Bouvresse S, Bagot M, Wolkenstein P, Roujeau J, et al. Therapeutic management of DRESS: a retrospective study of 38 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(2): 246-52. | [Link](#) |
19. Darlenski R, Kazandjieva J, Tsankov N. Systemic drug reactions with skin involvement: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis, and DRESS. *Clin Dermatol.* 2015 Sep-Oct;33(5):538-41. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |
20. Gagnier JJ, Riley D, Altman DG, Moher D, Sox H, Kienle G, et al. The CARE guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development. *Dtsch Arztebl Int.* 2013 Sep;110(37):603-8. | [CrossRef](#) | [PubMed](#) |

Correspondencia a:

[1] Avenida 11
Edificio 22 A 27
Apartamento 1
Santa Cruz del Norte
Mayabeque
Cuba



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-Non Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.