

C.I. Blanco-Vela^{a,*}, V.M. Luna-Ayala^b
y J. Perez-Aguirre^c

^a Servicio de Gastroenterología, Hospital Juárez de México, Secretaría de Salud, México D.F., México

^b Residente del Servicio de Cirugía General, Hospital Central Militar, México D.F., México

^c Servicio de Coloproctología, Hospital Central Militar, México D.F., México

* Autor para correspondencia: Hospital Juárez de México. Universidad Nacional Autónoma de México. Av. Instituto Politécnico Nacional 5160, Col. Magdalena de las Salinas, Delegación Gustavo A. Madero, CP 07760, México D.F. Teléfono/fax: +57 47 7560.

Correo electrónico: c.i.b.v@hotmail.com
(C.I. Blanco-Vela).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rgm.2014.04.001>

Falla hepática aguda en una paciente con síndrome de DRESS que revirtió con N-acetilcisteína y prednisona. Reporte de caso y revisión de la literatura



Reversal of acute liver failure with N-acetylcysteine and prednisone in a patient with DRESS syndrome: A case report and literature review

DRESS (Drug Rash Eosinophilia and Systemic Symptoms, por sus siglas en inglés) es una reacción idiosincrática a medicamentos¹, que se caracteriza por erupción cutánea, alteraciones hematológicas y afección orgánica². Se ha relacionado a la ingesta de fenitoína y otros anticonvulsivos³. Se han descrito reacciones cutáneas hasta en un 19% entre 6 a 8 semanas después de iniciar el medicamento³. La mortalidad se encuentra por encima del 10%, comúnmente secundaria a falla hepática (FHA)⁴.

Presentamos el caso de un paciente femenino de 46 años, quien un mes previo a su ingreso presentó hemorragia subaracnoidea por rotura de aneurisma de la arteria cerebral posterior izquierda; se realizó pinzamiento del vaso afectado y se inició como manejo adyuvante fenitoína 100 mg cada 8 h. No contaba con antecedentes de consumo de herbolaria, alcohol, uso previo de otros medicamentos u otros hepatotóxicos. Desde las primeras 48 h del inicio del medicamento la paciente nota la presencia de lesiones maculopapulares en ambas manos, que tenían resolución espontánea, sin otro síntoma. Tres semanas después las lesiones maculopapulares se generalizan y, posteriormente, se tornan en una dermatitis exfoliativa; aparece fiebre no cuantificada, prurito, ictericia y coluria. Ingresó con datos de deshidratación, ictericia, lesiones maculopapulares generalizadas con escama fina (fig. 1.), adenomegalias cervicales, hepatomegalia de 3 cm por debajo del reborde costal, sin encefalopatía hepática (EH). Sus exámenes de laboratorio: leucocitos 5,000/L, eosinófilos 1,800/L, urea 104 mg/dL, Cr 5.6 mg/dL, bilirrubina total 8.6 mg/dL, albúmina 2.9 g/L, alanina aminotransferasa 171 U/L, aspartato aminotransferasa 333 U/L, FA 751 U/L, gamma-glutamil transpeptidasa 1814 U/L, tiempo de protrombina 38%, INR 1.8; se realizaron cultivos sin desarrollo de patógeno; panel viral para hepatitis A, B y C, negativo; serología IgM

CMV y EBV, negativas; ultrasonido abdominal sin datos de hepatopatía crónica, sin dilatación de vía biliar y sin trombosis vascular; ambos riñones sin alteraciones. Se inició manejo con prednisona 1 g/kg de peso, pentoxifilina 300 mg cada 6 h; al segundo día de estancia hospitalaria presentó encefalopatía hepática en estadio 2, caracterizada por asterixis y bradipsiquia. Por los datos: EH en estadio 2, INR > 1.5 y una duración < 26 semanas en una paciente sin cirrosis; correspondiendo con una FHA se agregó a su manejo N-acetilcisteína (NAC) 140 mg/kg por vía oral como dosis de impregnación, continuando con 17 dosis de 70 mg/kg cada 4 h, cumpliendo en 3 días las dosis completa, y vitamina K 20 mg/día. La paciente evolucionó con disminución de las lesiones maculopapulares hacia las 36 h de iniciado el tratamiento y desaparición de la EH, mejoría de la función renal y pruebas de función hepática (tabla 1). Curso: resolución



Figura 1 Lesiones cutáneas características del DRESS. A, A') Al ingreso. B) Evolución después de 4 días de iniciado el tratamiento. C) Día 6 de tratamiento.

Tabla 1 Evolución de las pruebas de laboratorio al diagnóstico, 4.º y 6.º día

Exámenes de laboratorio	Inicio de tratamiento	4.º día	6.º día
Leucocitos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	5.0	8.2	11.7
Eosinófilos ($\times 10^3/\mu\text{L}$)	1.8	0.9	1.17
Hemoglobina (g/dL)	10.1	9.8	9.2
Plaquetas	176000	199000	172000
Glucosa (mg/dL)	81	115	88
Urea (mg/dL)	104	30	32.1
Creatinina (mg/dL)	5.6	1.3	1.1
Ac. úrico (mg/dL)	8.5	3.1	
Bilirrubinas totales (mg/dL)	8.6	9.2	9.6
B. directa (mg/dL)	5.6	5.6	5.9
B. indirecta(mg/dL)	3.0	3.6	3.7
Albúmina (g/dL)	2.9	2.1	1.8
ALT (U/L)	271	102	80
AST(U/L)	333	211	106
FA (U/L)	751	567	
GGT (U/L)	1814	987	
DHL (U/L)	587	538	
Na	124	150	147
K	4.9	2.6	3.7
CL	91	115	111
Ca	8.8	7.3	
Fósforo	3.9	2	
Magnesio	2.3	1.6	
TP (%)	38.9	76	
INR	1.8	1.1	

de las lesiones maculopapulares posterior a la descamación generalizada, así como de la ictericia hacia el primer mes de evolución.

La incidencia exacta del síndrome de DRESS es desconocida, se estima 1 por cada 1,500 nuevos usuarios de fenitoína y carbamacepina³. El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de fiebre, que precede la aparición de lesiones maculopapulares que avanzan a dermatitis exfoliativa³. Los criterios diagnósticos de la enfermedad fueron descritos por 1996 por Bocquet^{1,2,5,6}: 1) sospecha de reacción adversa a medicamentos; 2) $> 1,500$ eosinófilos y/o presencia de linfocitos atípicos; 3) 2 afecciones viscerales: cutánea, adenopatías difusas > 2 cm, hepatitis (> 2 veces el valor normal de transaminasas), nefritis intersticial, neumonitis, pericarditis, miocarditis, tiroiditis o meningoencefalitis.

Se debe hacer diagnóstico diferencial con otro tipo de reacciones a medicamentos: síndrome de Steven-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica¹. Además de descartar enfermedades infecciosas (varicela, mononucleosis infecciosa) y enfermedades como el síndrome de Kawasaki, síndrome hipereosinófilico y pseudolinfoma inducido por medicamentos¹.

Su fisiopatología se desconoce; se ha asociado a factores inmunológicos y predisposición genética. Se han propuesto defectos de desintoxicación que conducen a la formación de metabolitos reactivos, linfocitos T activados con liberación de citocinas citotóxicas (INF- γ)⁷; otros lo han considerado como una reacción sistémica por reactivación del virus de herpes humano 6 y 7, EBV o CMV^{1,5}.

Los fármacos más asociados al desarrollo de DRESS son los antiepilépticos (fenobarbital, carbamacepina, fenitoína,

valproato sódico, lamotrigina), alopurinol, sulfasalazina, dapsona y minociclina. Rara vez se han reportado antibióticos o analgésicos antiinflamatorios no esteroideos². La afección es independiente de la cantidad de medicamento, teniendo mayor relación a la susceptibilidad del individuo.

El paso inicial del tratamiento es la suspensión definitiva del medicamento causante. Se pueden utilizar esteroides locales y antihistamínicos en casos no graves. No hay criterios para el uso sistémico de esteroides, generalmente se emplea en pacientes con afección orgánica^{2,4}. En casos de FHA aguda, el uso de metilprednisolona por vía intravenosa por 3 dosis a 1 mg/kg de peso, y posteriormente continuando con esteroide por vía oral, mostró buen resultado⁷.

El trasplante hepático (TH) es el tratamiento de elección para pacientes con FHA que no responden a dosis altas de esteroides⁸. La NAC ha sido propuesta como parte del tratamiento de pacientes con FHA secundaria a la ingesta de paracetamol como antídoto de la intoxicación por este medicamento y, en algunos estudios, ha mostrado su utilidad en pacientes con FHA por ingesta de otros medicamentos^{9,10}. Se ha reportado su uso en pacientes con DRESS, principalmente inducido por anticonvulsivantes, usándolo combinado con esteroides, mostrando respuesta favorable¹⁰; sin embargo, no hay suficientes estudios que apoyen su uso⁹.

El caso de nuestra paciente muestra afección por fenitoína; ingresa mostrando datos de FHA e IRA (por probable nefritis intersticial); fue tratada con éxito con la asociación de esteroide por vía oral y NAC, asociado a la suspensión del fenitoína. Consideramos que el inicio temprano de la doble terapia en pacientes con FHA puede conllevar a una mejoría que conduce a evitar la necesidad de realizar un TH.

Financiación

No se recibió patrocinio de ningún tipo para llevar a cabo este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Kano Y, Shiohara T. The variable clinical picture of drug-induced hypersensitivity syndrome/drug rash with eosinophilia and systemic symptoms in relation to the eliciting drug. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2009;29:481–501.
2. Descamps V. Diagnosis of DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) in the Intensive Care Unit: Essential but challenging. *Shock*. 2013;78:437–8.
3. Oelze L, Pillow T. Phenytoin-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: A case report from the emergency department. *J Emerg Med*. 2013;44:75–8.
4. Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al. The DRESS syndrome: A literature review. *Am J Med*. 2011;124:588–97.
5. Descamps V, Ranger-Rogez S, Musette P, et al. Le DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms): une synergie médicaments – virus qui peut conduire en réanimation. *Réanimation*. 2011;20:223–7.
6. Kano Y, Ishida T, Hirahara K, et al. Visceral involvements and long-term sequelae in drug induced hypersensitivity syndrome. *Med Clin North Am*. 2010;94:743–59.
7. Descloux E, Argaud L, Dumortier J, et al. Favourable issue of a fulminant hepatitis associated with sulfasalazine DRESS syndrome without liver transplantation. *Intensive Care Med*. 2005;9:1727–8.
8. Mennicke M, Zawodniak A, Keller M, et al. Fulminant liver failure after vancomycin in a sulfasalazine-induced DRESS syndrome: Fatal recurrence after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2009;31:2197–202.
9. Tsyrlunik A, Landman A. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: Two emergency department cases. *West J Emerg Med*. 2011;12:559–62.
10. Jose J, Klein R. Successful treatment of sulfasalazine-induced DRESS syndrome with corticosteroids and N-acetylcysteine. *Pharmacotherapy*. 2011;31:303e–10e.

E. Pérez-Reyes^a, A. Casanova-Lara^a, E. Pérez-Torres^a y J. Córdova^{b,*}

^a *Servicio de Gastroenterología, Hospital General de México, México DF, México*

^b *Servicio de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México DF, México*

* Autor para correspondencia: Servicio de Gastroenterología, Instituto Nacional de Ciencia Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México DF. Vasco de Quiroga 15 Colonia Sección XVI Delegación Tlalpan CP 14000 México DF.
Teléfono: +55 73 34 18.
Correo electrónico: jacquemex2@yahoo.com.mx
(J. Córdova).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2014.01.003>