

## Síndrome de DRESS en un paciente tratado con sulfasalazina y amoxicilina-ácido clavulánico

Rita Nogueiras-Álvarez<sup>1</sup>, Aurora Gutiérrez-González<sup>2</sup>, Estefanía Alejandra Montenegro-Echeverría<sup>3</sup>, Ana María Arnáiz-García<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Cantabria. España

<sup>2</sup> Servicio de Alergología. Hospital El Bierzo. Ponferrada. León. España

<sup>3</sup> Servicio de Alergología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Cantabria. España

<sup>4</sup> Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. Cantabria. España

Recibido: 28/06/2020

Aceptado: 01/12/2020

En línea: 31/12/2020

**Citar como:** Nogueiras-Álvarez R, Gutiérrez-González A, Montenegro-Echeverría EA, Arnáiz-García AM. Síndrome de DRESS en un paciente tratado con sulfasalazina y amoxicilina-ácido clavulánico. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Dic); 5(3): 129-132. doi: 10.32818/reccmi.a5n3a11.

**Cite this as:** Nogueiras-Álvarez R, Gutiérrez-González A, Montenegro-Echeverría EA, Arnáiz-García AM. DRESS syndrome in a patient treated with sulfasalazine and amoxicillin-clavulanic acid. Rev Esp Casos Clin Med Intern (RECCMI). 2020 (Dec); 5(3): 129-132. doi: 10.32818/reccmi.a5n3a11.

**Autor para correspondencia:** Rita Nogueiras-Álvarez. [rita.nogueiras@scsalud.es](mailto:rita.nogueiras@scsalud.es)

### Palabras clave

- ▷ Síndrome de DRESS
- ▷ Síndrome de hipersensibilidad a fármacos
- ▷ Reacción farmacológica
- ▷ Farmacología clínica
- ▷ Alergología

### Keywords

- ▷ DRESS syndrome
- ▷ Drug Hypersensitivity Syndrome
- ▷ Drug reaction
- ▷ Clinical pharmacology
- ▷ Allergology

### Resumen

El síndrome de DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) es un síndrome de hipersensibilidad inducido por fármacos que tiene lugar entre 2-6 semanas después de la primera toma del fármaco responsable. Describimos el caso de un varón de 57 años que ingresó en nuestro hospital por una infección respiratoria y erupción cutánea que fue puesta en contexto de un síndrome DRESS. Las manifestaciones cutáneas empeoraron después de la ingesta de amoxicilina durante tratamiento concomitante con sulfasalazina. Cuando se sospecha un síndrome DRESS, la retirada de los fármacos responsables es crucial para evitar un posible desenlace fatal.

### Abstract

DRESS syndrome (*Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*) is a drug-induced hypersensitivity syndrome that occurs between 2-6 weeks after the first taking of the responsible drug. We describe the case of a 57-year-old man admitted to our hospital due to a respiratory infection and a skin rash placed in the context of DRESS syndrome. The cutaneous manifestations worsened after the intake of amoxicillin during concomitant treatment with sulfasalazine. When DRESS syndrome is suspected, withdrawal of the responsible drugs is crucial to avoid a possible fatal outcome.

### Puntos destacados

- ▷ El DRESS es una entidad poco frecuente pero cuyas complicaciones y consecuencias pueden ser fatales. Su reconocimiento precoz es fundamental.
- ▷ Múltiples fármacos pueden desencadenarlo, entre ellos, derivados de penicilina (como amoxicilina) o sulfonamidas (como sulfasalazina), ambos presentes en este caso.

## Introducción

El síndrome de DRESS es una reacción de hipersensibilidad retardada a fármacos que ocurre en las 2 a 6 semanas posteriores a la primera ingesta del fármaco responsable.

El tiempo de aparición de esta reacción es más prolongado que el observado en otras reacciones cutáneas graves producidas por fármacos (por ejemplo, erupciones morbiliformes: 4-9 días; síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica: 4-28 días). Esto, a menudo, retrasa su diagnóstico<sup>1</sup>.

## Caso clínico

### Antecedentes

Hombre de 57 años, con intolerancia a AINEs y levofloxacino. Antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus inducida por glucocorticoides, obesidad, trastorno de ideas delirantes, asma grave corticodependiente (en tratamiento con 20 mg de prednisona durante más de 30 años). En seguimiento por reumatología desde 2015 por artritis reumatoide seronegativa: inicialmente recibió tratamiento con hidroxiquina y colchicina. Posteriormente, en abril de 2018, se pautó metotrexato 15 mg s.c. Tras el inicio de metotrexato, el paciente informó de un aumento en su disnea basal y episodios repetidos de infección respiratoria, por lo que se suspendió el medicamento y se pautó salazopyrina® [sulfasalazina] (SZP) en julio de 2018.

Tratamiento habitual: sulfasalazina 500 mg/día, tapentadol 100 mg/12 h, hidroxiquina 200 mg/12 h, carbonato cálcico/colecalciferol, risedronato 75 mg/mes, aripiprazol 5 mg/día, olmesartán 10 mg, omeprazol 20 mg, fluticasona furoato /vilanterol trifenatato 184/22 mcg una inhalación/día, prednisona 20 mg/día, mometasona 200 mcg/día, montelukast 10 mg/día.

## Enfermedad actual

En agosto de 2018, el paciente consultó por molestias generales, sensación dis-térmica (temperatura: 38 °C), dolor torácico pleurítico y aumento de su disnea basal, sin tos o esputo asociados. Además, presentaba una erupción cutánea pruriginosa en cara, cuello, pecho y espalda.

## Exploración física

TA 112/70 mmHg; FC 86 lpm y SatO<sup>2</sup> basal 96%.

Estaba eupneico en reposo. Auscultación cardiorrespiratoria y exploración abdominal y de miembros inferiores sin hallazgos. Piel: erupción maculopapular en región facial, cuello, pecho y espalda.

## Pruebas complementarias

Análiticamente presentó un aumento de neutrófilos (aunque sin leucocitosis) y PCR, así como alteración de las pruebas de función hepática. No hubo hallazgos relevantes en el análisis de orina. En la radiografía de tórax se evidenció un área de aumento de densidad en el pulmón derecho.

Tras el examen físico y con estos resultados, se decidió ingresar al paciente bajo sospecha de exacerbación asmática en el contexto de infección respiratoria, y se prescribió antibioterapia con amoxicilina-clavulánico.

## Evolución

Tras 48 horas, sufrió empeoramiento de los síntomas cutáneos (extensión a extremidades) y se decidió suspender la SZP introducida 30 días antes, y sustituir la amoxicilina-clavulánico por piperacilina-tazobactam.

Se solicitaron más pruebas complementarias: hemocultivos, urocultivo, cultivo de esputo, serologías (incluyendo CMV, parvovirus B19, VEB, VHB, VHC, VHA, VHE, VIH, herpes simplex VHS-1 y VHS-2, herpes virus humanos tipo 6, tipo 7, tipo 8, *Zoster*, *Bartonella henselae*, *C.burnetii* y *M.pneumoniae*), ecografía abdominal. Todas, sin hallazgos relevantes.

Se le diagnosticó un síndrome de DRESS y se inició tratamiento con altas dosis de metilprednisolona (día 10 de ingreso), con una mejoría clínica y analítica. Pasados 15 días, se progresó a un régimen de corticoides descendente. Tras el alta, se tardó 4 meses en apreciar normalización de las pruebas de la función hepática (**Tabla 1**).

	Analítica previa al inicio del tratamiento con SZP	Día del ingreso	Día 4 de ingreso	Analítica del día 7 de ingreso	Analítica del día 10 de ingreso	Analítica pasados 15 días del ingreso	Analítica pasado 1 mes del ingreso	Analítica 2 meses posingreso	Analítica 4 meses posingreso
Leucocitos, valor absoluto [3000-10000/μL]	<b>11400</b>	8300	9000	<b>13000</b>	<b>16900</b>	<b>11200</b>	9300	5300	8300
Neutrófilos, valor absoluto, porcentaje [1400-7500/μL, (42-75%)]	<b>8300</b> (73,1%)	6700 ( <b>79,9%</b> )	6100 (67,4%)	6700 (51,3%)	<b>13100</b> ( <b>77,6%</b> )	<b>8800</b> ( <b>79,3%</b> )	7500 ( <b>81%</b> )	3100 (59,2%)	4600 (55,1%)
Eosinófilos, valor absoluto, porcentaje [0-540/μL, (0-8%)]	200 (1,7%)	300 (3,9%)	<b>600</b> ( <b>7,7%</b> )	<b>1200</b> ( <b>9,3%</b> )	<b>500</b> (3%)	100 (0,7%)	100 (0,7%)	100 (2,7%)	200 (2%)
Linfocitos, valor absoluto, porcentaje [1200-5000/μL, (20-50%)]	1800 (15,9%)	500 (6,6%)	1300 (14,5%)	4400 (33,6%)	1800 (10,9%)	1700 (15,6%)	1000 (11,1%)	1800 (34,4%)	2500 (30,3%)
PCR [0,0-0,5 mg/dL]	0,8	<b>5,1</b>	<b>2,4</b>	<b>2,5</b>				<b>2,0</b>	0,2
LDH [105-215 U/L]	170		253	414		<b>472</b>	<b>379</b>	206	192
Lactato [5,7-18,0 mg/dL]			18,4						
ALT [2-40 U/L]	27		<b>133</b>	<b>722</b>	<b>547</b>	<b>902</b>	<b>624</b>	<b>104</b>	<b>62</b>
AST [1-35 U/L]	22		<b>55</b>	<b>160</b>	<b>56</b>	<b>131</b>	<b>200</b>	27	25
GGT [11-50 U/L]	22		<b>73</b>	<b>465</b>	<b>288</b>	<b>297</b>	<b>1144</b>	<b>140</b>	41
FAL [46-116 U/L]	52		67	<b>188</b>	<b>122</b>	119	115	73	70
Bilirrubina total [0,1-1,2 U/L]	0,8		0,6	0,7	1,1	0,6	<b>1,8</b>	0,4	0,4
Creatinina [0,72-1,18 mg/dL]	0,99	1,08	0,88	1,11	0,89	0,83	1,02	0,77	0,81
Urea [5-50 mg/dL]	<b>44</b>	<b>48</b>	37	<b>61</b>	45	43		44	24
TFGe [>60 mL/min/1,73m <sup>2</sup> ]	84	76	>90		>90	>90	81	>90	>90

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; FAL: fosfatasa alcalina; GGT: gamma-glutamyl transferasa; LDH: lactato deshidrogenasa; PCR: proteína C reactiva; SZP: sulfasalazina, salazopyrina; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada.

**Tabla 1.** Evolución de los parámetros analíticos.

## Diagnóstico

Síndrome de DRESS.

## Discusión y conclusión

La frecuencia del DRESS depende del fármaco y del estado inmunitario del paciente. Muchos medicamentos pueden desencadenarlo, pero los relacionados más frecuentemente son: antiepilépticos (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital) y alopurinol, antibióticos (especialmente derivados de penicilina y sulfonamidas)<sup>2</sup>; AINEs (ibuprofeno, fenilbutazona), antirretrovirales (nevirapina); inhibidores de tirosina quinasa<sup>3</sup> (imatinib, sorafenib, vemurafenib).

Las manifestaciones incluyen la tríada: afectación cutánea (una erupción morbiliforme es lo más frecuente; ocasionalmente, puede asociarse edema<sup>4</sup>,

siendo muy típica la localización periorbital), alteraciones hematológicas (linfocitosis atípica, eosinofilia) y afectación visceral (muy frecuente a nivel hepático).

La afectación multiorgánica hace que el DRESS, a diferencia de otras reacciones cutáneas por fármacos (toxicodermias), sea una entidad especialmente relevante, grave y con alta mortalidad (hasta 10%)<sup>5</sup>.

Su patogenia no se conoce completamente. Una de las teorías postuladas es que se activan macrófagos y linfocitos T que liberan citocinas<sup>6</sup>. También se ha descrito que, en ocasiones, durante el inicio del DRESS, hay reactivación de virus herpes (VHH-6, VHH-7, VEB, CMV)<sup>7</sup>.

Actualmente, los criterios más utilizados para su diagnóstico son los propuestos por el Registro de reacciones adversas cutáneas graves (RegiSCAR)<sup>8</sup> (Tabla 2).

Puntuación - Criterio	-1	0	1	Comentario
<b>Fiebre</b> (temperatura $\geq 38,5$ °C)	No/Desconocido	Sí		Episodios agudos
<b>Aumento de tamaño de ganglios linfáticos</b>		No/Desconocido	Sí	>1 cm, en $\geq 2$ áreas diferentes
<b>Eosinofilia</b> Eosinófilos $\geq 0,7 \times 10^9/L$ o $\geq 10\%$ si la cifra absoluta de leucocitos $< 4,0 \times 10^9/L$		No/Desconocido	Sí	<b>Otorgar 2 puntos</b> en casos de eosinofilia extrema, esto es: • Eosinófilos $\geq 1,5 \times 10^9/L$ o • $\geq 20\%$ si el recuento absoluto de leucocitos es $< 4,0 \times 10^9/L$
<b>Linfocitos atípicos</b>		No/Desconocido	Sí	
<b>Rash cutáneo</b>				Aparición < 21 días antes de la hospitalización
Extensión > 50% del área corporal		No/Desconocido	Sí	
Rash sugerente de DRESS	No	Desconocido	Sí	$\geq 2$ síntomas: púrpura (de localización diferentes a las piernas), edema facial, infiltración, descamación psoriasisiforme
<b>Biopsia sugerente de DRESS</b>	No	Sí/ Desconocido		<b>Otorgar (-1) puntos</b> si los resultados encajan con otros diagnósticos dermatopatológicos diferentes
<b>Afectación orgánica</b>				Excluyendo otras causas, máxima puntuación: 2 puntos
Hígado: suficiente 1 criterio		No/Desconocido	Sí	• ALT > 2 $\times$ LSN, en 2 determinaciones de días diferentes • Bil-D > 2 $\times$ LSN, en 2 determinaciones de días diferentes • AST, Bil-T, FAL todas > 2 $\times$ LSN, en una única determinación
Riñón: suficiente 1 criterio		No/Desconocido	Sí	• Creatinina > 1,5 $\times$ valor basal del paciente, en 2 determinaciones de días diferentes • Proteinuria > 1 g/día, hematuria, disminución del aclaramiento de creatinina o disminución de la TFGe
Pulmón: suficiente 1 criterio		No/Desconocido	Sí	• Evidencia de afectación intersticial (TC, radiografía de tórax) • Lavado broncoalveolar o biopsia pulmonar con identificación de anomalías • Gasometría anómala
Músculo/Corazón: suficiente 1 criterio		No/Desconocido	Sí	• Aumento de la CPK en suero > 2 $\times$ LSN • Aumento de las fracciones de la isoenzima: CPK-MM (músculo esquelético), CPK-MB (músculo cardíaco) • Elevación de troponina T (> 0,01 $\mu g/L$ ) • Pruebas de imagen con identificación de anomalías (radiografía de tórax, ecocardiograma, ECG, EMG, TC o RMN)
Páncreas		No/Desconocido	Sí	Amilasa y/o lipasa > 2 $\times$ LSN
Otros órganos		No/Desconocido	Sí	Bazo, tiroides, sistema nervioso central, tracto gastrointestinal
<b>Resolución del rash <math>\geq 15</math> días</b>	No/Desconocido	Sí		
<b>Exclusión de otras causas</b>		No/Desconocido	Sí	<b>Otorgar 1 punto si <math>\geq 3</math> tests son realizados y su resultado es negativo</b>
Hepatitis A, B, C				Al menos 2 tests son negativos y 1 es desconocido: negativo
Mycoplasma/Chlamydia				Al menos 1 test es negativo y 1 es desconocido: negativo
Anticuerpos antinucleares				
Hemocultivos				Toma de muestras dentro de los 3 primeros días
<b>Puntuación (score) final</b>				
<2: DRESS excluido; 2-3: DRESS posible; 4-5: DRESS probable; $\geq 6$ : DRESS definitivo.				
ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; Bil-D: bilirrubina directa; Bil-T: bilirrubina total; CMV: citomegalovirus; CPK: creatina fosfoquinasa; CPK-MB: creatina fosfoquinasa de músculo cardíaco; CPK-MM: creatina fosfoquinasa de músculo; DRESS: <i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> ; ECG: electrocardiograma; EMG: electromiograma; FAL: fosfatasa alcalina; GGT: gamma-glutamyl transferasa; LDH: lactato deshidrogenasa; LSN: límite superior de la normalidad; PCR: proteína C reactiva; RMN: resonancia magnética nuclear; TC: tomografía computerizada; TFGe: tasa de filtrado glomerular estimada; VEB: virus de Epstein-Barr; VHH: virus herpes humano.				

**Tabla 2.** Datos que se valoran en el RegiSCAR para diagnosticar un DRESS (modificada de Cheng et al.)<sup>9</sup>.

El tratamiento implica suspender el fármaco causante, aplicar medidas sintomáticas y terapia con corticosteroides para intentar reducir el daño a órganos internos.

Desafortunadamente, los pacientes con DRESS no son candidatos a terapias de desensibilización, ya que se trata de un fenómeno inmunológico y no de una reacción alérgica<sup>10</sup>.

En el caso descrito, aunque la aparición de la erupción fue posterior al inicio de SZP, hubo un claro empeoramiento de los síntomas cutáneos tras pautar amoxicilina-clavulánico.

Existen casos descritos donde la amoxicilina está implicada como posible desencadenante de DRESS en pacientes tratados con SZP<sup>10,11,12</sup> y, a su vez, se han descrito casos de pacientes que desarrollan hipersensibilidad a amoxicilina en el contexto de un DRESS<sup>13,14</sup>. Aunque el mecanismo por el cual la amoxicilina produciría este síndrome, no se conoce claramente; se cree que produce un desequilibrio en el mecanismo por el cual la SZP se metaboliza, generando acumulación de metabolitos tóxicos responsables de desencadenar el DRESS.

Cuando un paciente tratado con SZP precisa iniciar antibioterapia con amoxicilina, se recomienda interrumpir el uso del primero de los medicamentos<sup>15</sup>, ante la posibilidad de que SZP desencadene un síndrome de DRESS.

## Bibliografía

1. Kliegman RM, Stanton BM, St Geme J, Schor NF. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2016:3112-3113.
2. Sharifzadeh S, Mohammadpour AH, Tavanaee A, Elyasi S. Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2020 Oct 6;1-15. doi: 10.1007/s00228-020-03005-9.
3. Vatel O, Aumont C, Mathy V, Petit M, Ferial J, Sloma I, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) induced by imatinib in chronic myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2017; 58(2): 473-74. doi: 10.1080/10428194.2016.1201575.
4. Fernando SL. Drug-reaction eosinophilia and systemic symptoms and drug-induced hypersensitivity syndrome. *Australas J Dermatol*. 2014; 55(1): 15-23. doi: 10.1111/ajd.12085.
5. Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med*. 2011 Jul;124(7):588-97. doi: 10.1016/j.amjmed.2011.01.017.
6. Mauri-Hellweg D, Bettens F, Mauri D, Brander C, Hunziker T, Pichler WJ. Activation of drug-specific CD4+ and CD8+ T cells in individuals allergic to sulfonamides, phenytoin, and carbamazepine. *J Immunol*. 1995; 155(1): 462-72.
7. Kano Y, Hiraharas K, Sakuma K, Shiohara T. Several herpesviruses can reactivate in a severe drug-induced multiorgan reaction in the same sequential order as in graft-versus-host disease. *Br J Dermatol*. 2006; 155(2): 301-6. doi: 10.1111/j.1365-2133.2006.07238.x.
8. The RegiSCAR Project website: <http://www.regiscar.org>.
9. Chen Y-C, Cho Y-T, Chang C-Y, Chu C-Y. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: A drug-induced hypersensitivity syndrome with variable clinical features. *Dermatol Sin*. 2013; 31(4): 196-204. doi.org/10.1016/j.dsi.2013.09.006.
10. Sussman S, Devlin V, Dimitriades VR. A Teenager With Sulfasalazine-Associated DRESS Syndrome After the Introduction of Amoxicillin. *Clin Pediatr (Phila)*. 2017; 56(3): 290-91. doi: 10.1177/0009922816656624.
11. Girelli F, Bernardi S, Gardelli L, Bassi B, Parente G, Dubini A, et al. A New Case of DRESS Syndrome Induced by Sulfasalazine and Triggered by Amoxicillin. *Case Rep Rheumatol*. 2013; 2013: 409152. doi: 10.1155/2013/409152.
12. Takimoto R, Honda T, Kataoka TR, Ueshima C, Otsuka A, Kabashima K. DIHS/DRESS-like eruption possibly induced by amoxicillin during treatment with nivolumab. *Eur J Dermatol*. 2019 Apr 1;29(2):228-229. doi: 10.1684/ejd.2019.3522.
13. Ben Fredj N, Aouam K, Chaabane A, Toumi A, Ben Rhomdhane F, Boughattas N, et al. Hypersensitivity to amoxicillin after drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) to carbamazepine and allopurinol: a possible co-sensitization. *Br J Clin Pharmacol*. 2010; 70(2): 273-6. doi: 10.1111/j.1365-2125.2010.03685.x.
14. Aouam K, Fredj Nadia B, Amel C, Naceur B. Amoxicillin-Induced Hypersensitivity After DRESS To Carbamazepine. *World Allergy Organ J*. 2010 Jul;3(7):220-2. doi: 10.1097/WOX.0b013e3181eab930.
15. Lang M, Fish J, Covelli C, Schreiber BE. DRESS syndrome triple whammy: sulfasalazine, amoxicillin and HHV-7. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2017; 78(11): 648-49. doi: 10.12968/hmed.2017.78.11.648.