

Propuesta de algoritmo para recuperar drogas antituberculosas que causan el síndrome de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)

Proposed algorithm to recover anti-tuberculosis drugs that cause drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

Cristian Morán-Mariños^{1,2,a}, Felix Llanos-Tejada^{1,3,b}, Juan A. Salas-Lopez^{1,c}, Antonella Chavez-Huamani^{4,d}

¹ Servicio de Neumología, Hospital Nacional Dos de Mayo. Lima, Perú.

² Vicerrectorado de Investigación, Universidad San Ignacio de Loyola. Lima, Perú.

³ Instituto de Investigaciones en Ciencias Biomédicas INICIB, Facultad de Medicina, Universidad Ricardo Palma. Lima, Perú.

⁴ Facultad de Medicina Humana, Universidad Privada San Juan Bautista. Lima, Perú.

^a Médico cirujano. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1353-0540>

^b Médico especialista en neumología. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1834-1287>

^c Médico especialista en neumología. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3686-6837>

^d Estudiante de medicina humana. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2176-1680>

An Fac med. 2023;84(4):485-487. / DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v84i4.26100>.

Correspondencia:

Cristian Morán Mariños
cp.moran94@gmail.com

Recibido: 29 de agosto 2023

Aprobado: 12 de octubre 2023

Publicación en línea: 15 de noviembre 2023

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Fuente de financiamiento:
Autofinanciado.

Citar como: Morán-Mariños C, Llanos-Tejada F, Salas-Lopez J, Chavez-Huamani A. Propuesta de algoritmo para recuperar drogas antituberculosas que causan el síndrome de reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). An Fac med. 2023;84(4):485-487. DOI: <https://doi.org/10.15381/anales.v84i4.26100>.

Sr. Editor,

El síndrome de DRESS (por sus iniciales en inglés, reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos) es un evento adverso raro debido a una susceptibilidad del paciente por determinados medicamentos. Se estima una incidencia entre 1:1000 y 1:10 000 exposiciones al fármaco y una mortalidad de hasta 20%⁽¹⁾.

Se describen que los anticonvulsivantes, alopurinol y antibióticos son la causa más frecuente del síndrome de DRESS⁽²⁾. La aparición suele ser entre dos y ocho semanas después de la primera exposición. El síndrome de DRESS por antituberculosos ha sido poco reportado y los medicamentos de primera línea como isoniacida (H), rifampicina (R), etambutol (E) y pirazinamida (Z), son la causa principal⁽³⁾.

El Perú, es uno de los principales países de Latinoamérica con más carga de tuberculosis (TB) y se espera un incremento del número de casos⁽⁴⁾, lo cual genera un mayor riesgo de desarrollar el síndrome de DRESS. Esto plantearía un problema de salud pública, debido a que el retiro de los medicamentos de primera línea significaría una menor tasa de curación, prolongaría el tratamiento y generaría altos costos. En consecuencia, la desensibilización es un método primordial para recuperar los medicamentos antituberculosos. Sin embargo, los protocolos de desensibilización propuestos presentan resultados inciertos y las tasas de éxito son variables. Por otro lado, la redesensibilización es un término nuevo, con poca evidencia que lo respalde debido a la infrecuencia del síndrome de DRESS⁽⁵⁾.

Por tal razón, presentamos brevemente dos casos que tuvieron éxito en la recuperación de medicamentos antituberculosos bajo la propuesta de un algoritmo utilizado en el servicio de neumología del Hospital Nacional Dos de Mayo.

El primer caso es una paciente mujer de 23 años con diagnóstico de TB pulmonar, quien presentó síndrome de DRESS a los 21 días de haber iniciado esquema sensible (HREZ). Esta condición motivó su hospitalización en otra institución, donde a pesar de haber iniciado desensibilización lenta con isoniacida, rifampicina, levofloxacino y linezolid, no hubo alguna res-

puesta favorable, por el contrario, presentó nuevamente síndrome de DRESS.

La paciente posteriormente ingresó a nuestro servicio con funciones vitales de presión arterial: 110/66 mmHg, frecuencia cardiaca: 88 lpm, frecuencia respiratoria: 22 rpm y temperatura de 39°C. Al examen físico, la piel tuvo rash maculopapular generalizado con predominio en tronco y cara. En tórax y pulmones hubo murmullo vesicular disminuido en base de hemitórax derecho con escasos crépitos asociados. Se palparon adenopatías cervicales. En análisis de laboratorio: hemoglobina: 8,5 g/dL, leucocitos: 23 200 mm³, linfocitos: 3254 mm³, eosinófilos: 9620 mm³ e inmunoglobulina E (IgE): 6000 UI/ml.

Una vez que la paciente normalizó sus valores de laboratorio y las lesiones dérmicas, fue sometida a una redesensibilización lenta por 7 días con linezolid y levofloxacino, llegando a tolerar dichos medicamentos. La paciente fue dada de alta con esquema de moxifloxacino, linezolid, cicloserina y clofazimina, no llegando a presentar una nueva reacción durante la observación por 7 días.

El segundo caso fue un paciente varón de 31 años, con antecedente de TB pulmonar hace 15 años. Ingresó a nuestro servicio por presentar un nuevo episodio de TB, sin embargo, a los 5 días de iniciar el esquema sensible (HREZ) presentó síndrome de DRESS con compromiso hepático, llegándose a suspender el tratamiento. Al examen físico se evidenció en piel ictericia y lesiones maculopapular pruriginosas en extremidades y tronco. En tórax y pulmones, el murmullo vesicular estuvo disminuido en ápice de hemitórax derecho e izquierdo, no hubo crepitantes.

En los exámenes de laboratorio: hemoglobina: 15,7 g/dL, leucocitos: 5900 mm³, eosinófilos: 538 mm³ e IgE: 1985 UI/mL. La TGO fue 225 U/L, la TGP 358 U/L, la fosfatasa alcalina 434 U/L, y la bilirrubina total en 3,5 mg/dL. El paciente demoró alrededor de 10 días en normalizar sus valores, por lo que realizamos desensibilización rápida, sin embargo, no hubo respuesta favorable a la H y R por presentar reacción adversa. Catorce días después iniciamos la redesensibilización con R, con respuesta favorable y

buena tolerancia. El paciente fue dado de alta con rifampicina, levofloxacino, cicloserina y etambutol, este esquema permitió una mejor tolerancia y adherencia al tratamiento.

Ambos pacientes, no volvieron a presentar síndrome de DRESS, durante el seguimiento mensual por consultorio externo de nuestro servicio.

El algoritmo (Figura 1) consiste en la identificación de las personas que justifican la desensibilización, por lo tanto, debe incluir una historia clínica detallada con énfasis en el tiempo de aparición de los síntomas, orden de las drogas utilizadas y apoyo al diagnóstico. Con la sospecha del síndrome de DRESS, debe aplicarse el sistema de puntuación RegiSCAR o J-SCAR. Una vez que los síntomas y los valores de laboratorio se hayan normalizado, puede iniciarse la desensibilización (estas pueden ser rápida, entre 6 hasta 12 horas, o lenta, entre 3 hasta 5 días). Si hay respuesta favorable se tiene que monitorizar al paciente con evaluación laboratorial cada tres días, pudiéndose considerar una desensibilización exitosa

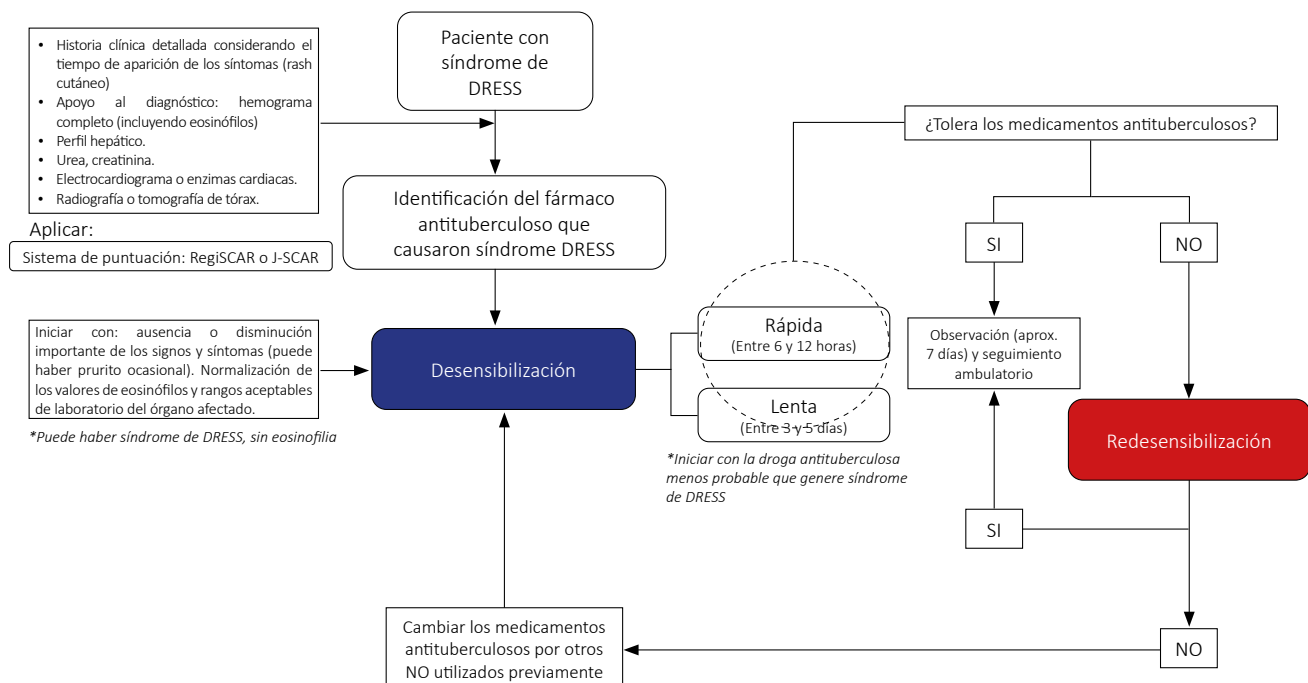


Figura 1. Algoritmo de desensibilización y redesensibilización en pacientes con tuberculosis.

en el séptimo día. En caso de fracaso, y valorando el riesgo beneficio del paciente, se puede realizar una redensibilización, siempre y cuando, se hayan normalizado los valores de laboratorio y tratado los síntomas. Se recalca que este método se realiza con solo un medicamento a la vez, y se puede aplicar a todas las drogas que sean efectivas contra la tuberculosis.

Nuestro hallazgo es importante y desafa la noción ampliamente utilizada por opinión de expertos, de no reintroducir nuevamente el fármaco antituberculoso en el síndrome de DRESS; sin embargo, se vienen reportando casos exitosos. Recientemente la norma técnica de salud (NTS N°200-MINSA/DIGIESP-2023) publicada en marzo del 2023⁽⁶⁾, no dispone de un algoritmo de desensibilización/redes-

ensibilización. Es necesario disponer de protocolos de desensibilización en base a la evidencia disponible, para que sea de alcance nacional.

Por último, es importante tener en cuenta que la aplicabilidad de la redensibilización se tiene que dar en entornos donde se esté monitorizando al paciente y es necesario estudios más grandes con la evaluación de estas medidas mediante trabajos de investigación con protocolos más seguros.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

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 North Am.* 2009;29(3):481-501. DOI:10.1016/j.iac.2009.04.007
2. Moran-Marinos C, Alva-Díaz C, De la Cruz Ramirez W, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) induced by phenytoin re-exposure: case report and systematic review. *Acta Clin Belg.* 2022; 77(1):177-185. DOI:10.1080/17843286.2020.1767459
3. Katran ZY, Bulut I, Babalik A, Keren M. Management of type 1 immediate hypersensitivity reactions to antituberculosis drug: succesful desensitization. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2022;18(1):97. DOI:10.1186/s13223-022-00737-4.
4. Quispe N, Asencios L, Obregon C, et al. The fourth national anti-tuberculosis drug resistance survey in Peru. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2020;24(2):207-213. DOI:10.5588/ijtld.19.0186
5. Ban GY, Jeong YJ, Lee SH, et al. Efficacy and tolerability of desensitization in the treatment of delayed drug hypersensitivities to anti-tuberculosis medications. *Respir Med.* 2019;147:44-50. DOI:10.1016/j.rmed.2018.12.017
6. Perú. Resolución Ministerial N.º 339-2023-MINSA. Norma Técnica de Salud para el Cuidado Integral de la Persona Afectada por Tuberculosis, Familia y Comunidad; 2023 [citado el 13 de junio del 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/normas-legales/4034345-339-2023-minsa>