



CARTAS CIENTÍFICAS

Leucoaféresis en el tratamiento del síndrome de *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*



Leukapheresis in the management of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome

Sr. Director:

El síndrome de *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS) ocurre en uno de cada 1.000-10.000 individuos expuestos a fármacos¹. Se desconoce la fisiopatología exacta, pero se han propuesto 2 teorías principales²: la aparición de una reacción de hipersensibilidad alérgica en la que los fármacos actuarían como haptenos o como antígenos. y la ausencia de la enzima epóxido hidroxilasa (enzima encargada de la detoxificación de los fármacos que desencadenan la respuesta inmune). Frecuentemente, se asocia a la reactivación de los virus de la familia herpes, (VHH-6, VHH-7, Epstein-Barr y citomegalovirus), sin que se sepa la relación que tiene con la etiopatogenia del mismo¹⁻⁵.

Los fármacos más frecuentemente asociados a este síndrome son los antimicóticos aromáticos (carbamecepa, fenobarbital) y el alopurinol, aunque hay otros muchos tales como los antibióticos, los antituberculosos² (especialmente rifampicina)³, los AINE y los antivirales.

En la última década se han desarrollado una serie de criterios diagnósticos para el síndrome de DRESS: el Registro Europeo de las Reacciones Adversas Cutáneas Graves (RegiSCAR)⁶ y el Registro Japonés de las Reacciones Adversas Cutáneas Graves (SCARJ)⁷ (tabla 1).

El inicio de los síntomas tiene una latencia entre 2-8 semanas desde el inicio del fármaco^{4,8}. Los síntomas iniciales se caracterizan por fiebre (90-100%), erupción morbiliforme (87-90%), eritrodermia con compromiso de mucosas (22%) y adenopatías generalizadas (75%). Posteriormente, aparece una reacción maculopapular eritematosa cutánea en cara, tronco, extremidades y edema facial (25%). La tercera fase se caracteriza por la afectación multiorgánica, siendo el hígado el órgano más frecuentemente afectado (50-60%) en forma de hepatomegalia e hipertransaminasemia; seguido de las alteraciones hematológicas (23-50%) en forma de eosinofilia y linfocitosis atípica y la nefritis intersticial (11%), pudiendo producir fracaso renal agudo. Con menor frecuencia puede aparecer neumonitis intersticial (9%), carditis (pericarditis o miocarditis)⁸ e

Tabla 1 Criterios diagnósticos del síndrome de DRESS

RegiSCAR	SCARJ
– Erupción cutánea aguda	– Erupción maculopapular desarrollada > 3 semanas tras el inicio del fármaco
– Sospecha de reacción secundaria a fármacos	– Persistencia de los síntomas > 2 semanas tras la suspensión del fármaco
– Fiebre > 38° C*	– Fiebre > 38° C
– Anomalías en el recuento hematológico: eosinofilia, leucopenia o linfocitosis, trombocitopenia*	– Anormalidades leucocitarias: linfocitosis atípica (> 5%); leucocitosis (> 11 × 10 ⁹ /l); eosinofilia (> 1,5 × 10 ⁹ /l)
– Adenopatías ≥ de 2 lugares*	– Adenopatías
– Afectación de al menos un órgano interno*	– Alteraciones hepáticas (ALT > 100 UI) o afectación de otros órganos
– Hospitalización	– Reactivación de VHH-6

SCARJ: los 7 criterios son necesarios para el diagnóstico; RegiSCAR: 3 de los 4 criterios con asterisco (*) son necesarios para el diagnóstico.

incluso meningitis o encefalitis. La mortalidad atribuida al síndrome de DRESS es de un 10% y está relacionada principalmente con la edad, la afectación hepática y renal^{1,2,5}.

El tratamiento inicial consiste en la suspensión del fármaco sospechoso y glucocorticoides a dosis de 1-2 mg/kg/día. Si la afectación es grave, se pueden administrar pulsos de 1 g/día de metilprednisolona durante 3 días. Si a pesar del tratamiento la evolución es desfavorable se han descrito casos con buena evolución al ser tratados con inmunoglobulinas sistémicas o plasmaféresis^{1,2,5}.

Presentamos el caso de un paciente varón de 21 años, sin alergias medicamentosas conocidas, que comenzó con tos, fiebre y derrame pleural derecho. La tomografía objetivó, además de la presencia de derrame pleural, un engrosamiento pleural derecho y adenopatías mediastínicas, sin lesión pulmonar. Se realizó una toracocentesis obteniendo un exudado linfocitario con ADA elevado; la tinción de Ziehl-Neelsen y el cultivo en medio Löwenstein del líquido pleural fueron negativos, y el interferón gamma en respuesta a antígenos de *Mycobacterium tuberculosis* fue positivo. La intradermorreacción de Mantoux fue positiva. Bajo el diagnóstico de tuberculosis pleural se



Figura 1 Erupción cutánea del paciente descrito.

inició tratamiento con Rimstar® (isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol).

Tres semanas después, el paciente consultó por aparición de una erupción cutánea maculopapular, confluyente, que abarcaba el 90% del tegumento cutáneo, con afectación palmoplantar, exceptuando mucosas [fig. 1]), acompañado de hipertermia de hasta 42 °C. El cuadro progresó a insuficiencia respiratoria aguda grave y *shock* distributivo con lactatos de hasta 6 mmol/l, por lo que ingresó en la UCI. Requirió intubación y ventilación mecánica, así como resucitación del *shock* mediante aporte de volumen y aminas vasoactivas. Una primera ecocardiografía demostró función ventricular conservada con ligero derrame pericárdico. Se realizaron hemocultivos, broncoaspirado y cultivo de orina, que resultaron negativos. En 24h la disfunción orgánica empeoró con hipertransaminasemia, coagulopatía, trombocitopenia, eosinofilia e insuficiencia renal aguda anúrica, con necesidad de terapia renal sustitutiva continua. La ecografía abdominal objetivó marcada hepatoesplenomegalia. Se realizó TC torácica que evidenció un patrón en vidrio deslustrado generalizado bilateral. Ante la sospecha de síndrome de DRESS se retiró el tratamiento con Rimstar® y se inició tratamiento glucocorticoideo (1,5 mg/kg/día). La biopsia cutánea demostró marcada infiltración eosinofílica, lo que confirmó el diagnóstico. La serología para VHH-6 fue positiva. A pesar del tratamiento, la evolución fue desfavorable, con progresivo incremento de la eosinofilia hasta $7,5 \times 10^9/l$ y la aparición de disfunción miocárdica con hipocinesia global (fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 45%) y troponina I de 4 ng/ml, sospechándose afectación cardíaca por infiltración eosinofílica. Debido a la progresión rápida de la disfunción orgánica, sin respuesta al tratamiento glucocorticoideo, y después de 5 días de

tratamiento, se realizó una sesión de plasmaféresis que fue mal tolerada hemodinámicamente. Por este motivo, se sustituyó la plasmaféresis por una sesión de leucoaféresis y granuloféresis (con intención de captar la interfase de granulocitos, bloquear la respuesta inflamatoria y de eliminar las células madre en sangre periférica y evitar la proliferación eosinofílica) para continuar posteriormente el tratamiento con hidroxiurea, con objeto de bloquear la mieloproliferación de eosinófilos. A partir del inicio de dichos tratamientos, el descenso en el recuento eosinofílico fue rápido y constante, y la evolución clínica fue favorable, pudiéndose retirar todas las medidas de soporte, y ser dado de alta de la UCI en 6 días.

El síndrome de DRESS es una enfermedad frecuentemente infradiagnosticada y potencialmente mortal, cuya incidencia va en aumento. Requiere un diagnóstico de sospecha precoz para retirar el agente causante lo antes posible e iniciar el tratamiento de primera línea. En ausencia de respuesta a los glucocorticoides, se considera la terapia de segunda línea con inmunoglobulinas o plasmaféresis. Debido a la gravedad del caso expuesto, y a la intolerancia del paciente a la plasmaféresis se decidió realizar leucoaféresis. La aféresis es un procedimiento que consiste en separar la sangre, para así poder eliminar alguno de los componentes celulares de la misma. En el caso de la leucoaféresis se separan y eliminan los leucocitos. Es una técnica indicada en el tratamiento de las hiperleucocitosis (hemopatías malignas hiperleucocitósicas con $> 100 \times 10^9$ leucocitos/l) previa a la quimioterapia, para la obtención de progenitores CD34 con objeto de realizar el trasplante de médula ósea, entre otras situaciones^{9,10}. Su utilización para el tratamiento con éxito de la hipereosinofilia no ha sido descrito hasta el momento. Por ello se ha querido comunicar dicha posibilidad de tratamiento de aféresis, que cursó sin complicaciones y fue muy exitoso partiendo de una situación extremadamente grave de disfunción multiorgánica.

Financiación

Los autores declaran no haber recibido financiación para la realización de este trabajo

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ocampo-Garza J, Ocampo-Garza SS, Martínez-Villarreal JD, Barbosa-Moreno LE, Guerrero-González GA, Ocampo-Candiani J. Reacción por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos (síndrome de DRESS). Estudio retrospectivo de nueve casos. *Rev Med Chil.* 2015;143:577-83.
- Criado PR, Avancini J, Santi CG, Medrado AT, Rodrigues CE, de Carvalho JF. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): A complex interaction of drugs, viruses and the immune system. *Isr Med Assoc J.* 2012;14:577-82.
- Rodríguez R, Jover V, Orozco I, Domenech J. DRESS syndrome in a 19-year-old patient following the administration of first-line antituberculosis drugs. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012;22:380-1.

4. Palmero D, Castagnino J, Musella RM, Mosca C, González Montaner P, de Casado GC. Difficult clinical management of anti-tuberculosis DRESS syndrome. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2013;17:76–8.
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;124:588–97.
6. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: Does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol.* 2007;156:609–11.
7. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol.* 2007;156:1083–4.
8. Bourgeois GP, Cafardi JA, Groysman V, Hughey LC. A review of DRESS-associated myocarditis. *J Am Acad Dermatol.* 2012;66:e229–36.
9. Howell C, Douglas K, Cho G, El-Ghariani K, Taylor P, Potok D, et al., British Society for Haematology Working Group. Guideline on the clinical use of apheresis procedures for the treatment of patients and collection of cellular therapy products. *British Committee for Standards in Haematology. Transfus Med.* 2015;25:57–78.
10. Indicaciones urgentes de la aféresis terapéutica. Recomendaciones del Grupo Español de Aféresis. Sociedad Española

de Hematología y Hemoterapia [consultado 8 Ene 2016]. Disponible en: <http://www.sehh.es/images/stories/recursos/2013/documentos/guias/Grupo-GEA-Aferesis-Urgente-1.pdf>

I. Martínez de Lagrán^{a,*}, P. Marcos^a, M. Batlle^b, E. Alonso^c, A. Plana^d y T. Tomasa^a

^a *Medicina Intensiva, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España*

^b *Hematología Clínica, Instituto Catalán Oncológico, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España*

^c *Banco de Sangre y Tejidos, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España*

^d *Dermatología, Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: itziarmz@hotmail.com

(I. Martínez de Lagrán).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.medin.2016.02.005>
0210-5691/

© 2016 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Todos los derechos reservados.

Sedación cooperativa: opción para el manejo de la agitación en el traumatismo craneoencefálico moderado



Cooperative sedation: An option for the management of agitation in moderate traumatic brain injury

Sr. Director:

El traumatismo craneoencefálico moderado (TCEM), representa el 20% de los traumatismos craneales. Incluye a pacientes entre 9-13 puntos en la escala de coma de Glasgow. Su mortalidad es del 15%, quedando con secuelas cerca del 50%^{1,2}. El TCEM es muy heterogéneo en cuanto a gravedad y variabilidad del curso clínico^{1,2}. Afecta a adultos jóvenes y personas de edad avanzada, un tercio de los cuales presentan lesiones intracraneales^{1,2}. En estos pacientes, la presencia de dolor y agitación es muy frecuente, debido a la lesión neurológica, trauma en otras regiones y al consumo de alcohol o drogas ilícitas^{1,2}. Agitación puede magnificar la lesión cerebral por diferentes mecanismos: incremento del metabolismo y consumo de oxígeno; elevación de la presión intracraneal (PIC), descenso de la presión de perfusión cerebral (PPC); aumento del estrés cardiovascular y alteración de la ventilación y oxigenación³. Asimismo, la agitación dificulta el examen clínico y la realización de procedimientos diagnósticos y terapéuticos³. La sedoanalgesia adecuada es imprescindible, ya que tanto el exceso como la sub-sedación pueden contribuir al daño cerebral secundario⁴.

A diferencia del TCE grave donde diferentes guías clínicas establecen recomendaciones de sedoanalgesia⁵, el TCEM carece de las mismas, empleándose por similitud las del TCE grave, las que habitualmente aconsejan midazolam a dosis elevadas, remifentanilo, propofol; fármacos que alteran el nivel de conciencia, dificultan el examen neurológico y ocasionan el empleo de ventilación mecánica invasiva^{4,5}. La dexmedetomidina (DEX), un agente sedante y analgésico que ejerce su acción a través de la estimulación de los receptores α_2 adrenérgicos en el *locus ceruleus* y en la médula espinal, posibilita el empleo de la denominada «sedación cooperativa o consciente», definida como aquella que facilita que el individuo esté tranquilo y confortable, preservando respuesta apropiada e inmediata a los estímulos táctiles y verbales que permiten valorar el estado neurológico, manteniendo intactos los reflejos defensivos de la vía aérea y la ventilación espontánea con estabilidad hemodinámica sistémica^{6,7}. El fármaco puede ocasionar hipotensión arterial y bradicardia debido a simpaticólisis, las cuales pueden evitarse anulando la dosis de carga, titulando dosis mientras se mantiene estricta normovolemia^{6,7}. La DEX no altera la PIC ni la oxigenación cerebral, presentando propiedades neuroprotectoras⁶⁻¹⁰.

En la presente carta presentamos resultados preliminares con un protocolo de sedoanalgesia cooperativa (fig. 1) basado en el uso de la DEX, en pacientes con TCEM, sin lesiones asociadas y TC patológica que ingresaron a la Unidad de Terapia Intensiva del Hospital San Juan Bautista, Catamarca, Argentina en el periodo noviembre 2014-mayo 2015. Fue requerido consentimiento informado fue requerido al igual que la aprobación del comité de ética hospitalario.

Los pilares del protocolo asientan en la pesquisa del factor desencadenante (trauma, dolor, globo vesical); medidas