

UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN AGUSTIN
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD ACADEMICA DE SEGUNDA ESPECIALIZACION EN
MEDICINA



CARACTERISTICAS CLINICO-EPIDEMIOLOGICAS DEL
SINDROME DE DRESS EN PACIENTES CON
TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO
DELGADO ESPINOZA

PROYECTO DE INVESTIGACION ELABORADO POR: ANA YSABEL ALCCA CHALCO
PARA OPTAR EL TITULO PROFESIONAL DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN:
NEUMOLOGIA

TUTOR: DR. ROLANDO COILA CERPA

AREQUIPA –PERU

2017

I.- INTRODUCCIÓN

➤ JUSTIFICACIÓN

La asociación entre síndrome de DRESS y tuberculosis surge como una nueva preocupación en el servicio de Neumología del Hospital Honorio Delgado Espinoza reportándose casos más frecuentes en los pacientes tratados con medicamentos antituberculosos.

El síndrome de DRESS (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, por sus siglas en inglés), es una reacción adversa severa inducida por fármacos. La incidencia se encuentra de uno en 1,000 a 10,000 pacientes expuestos a fármacos ⁽¹⁾ se asocia a diferentes fármacos y entre los más frecuentemente implicados se encuentran los anticonvulsivantes, sulfasalazina, alopurinol y minociclina. También ha sido asociado, en casos severos, a reactivación del virus del herpes humano 6 (VHH-6)⁽²⁾. La incidencia ha ido en aumento, frecuentemente subdiagnosticada y potencialmente mortal. Requiere de un diagnóstico y tratamiento oportuno, con un abordaje multidisciplinario; lo que llevaría a una resolución clínica completa de la tuberculosis.

La tuberculosis pulmonar y extrapulmonar en nuestro país es una enfermedad infecciosa grave que en la actualidad puede curarse totalmente con la combinación de cuatro o más medicamentos. Los esquemas terapéuticos con isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol son exitosos. Sin embargo, se asocian con varios efectos adversos que pueden culminar en abandono y fracaso terapéutico. ⁽³⁾ Los reportes e investigación de casos clínicos constituyen en la actualidad una estrategia de los programas de tuberculosis en todo el mundo para mejorar el tratamiento de pacientes complicados.

En nuestro país se han reportado casos de síndrome de DRESS relacionados al uso de fármacos anticonvulsivantes como lo menciona la literatura mundial, sin embargo se ha visto una mayor frecuencia de este síndrome en pacientes con tratamiento antituberculoso y son pocos los datos reportados en la literatura nacional y no se encuentra revisiones regionales de esta patología, teniendo en consideración que la tuberculosis es una enfermedad prevalente en nuestra región es necesario documentar las características clínico-epidemiológicas de los pacientes hospitalizados en el servicio de Neumología del

hospital Honorio Delgado Espinoza que ya de por si están en tratamiento para tuberculosis y se agrega una patología potencialmente mortal por lo que esta información contribuirá a la sospecha clínica y diagnóstico oportuno que es imprescindible para el manejo adecuado de la enfermedad en un país con alta carga de tuberculosis.

➤ **EL PROBLEMA**

1. Formulación del problema.

¿Cuáles son las características clínico epidemiológicas del síndrome de DRESS en pacientes con tuberculosis en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Enero 2006 a diciembre del 2016.

2. Evaluación del Problema.

El síndrome DRESS es una reacción cutánea grave a fármacos y potencialmente fatal con mortalidad de 10%. Se ha reportado casos de esta patología en pacientes que reciben tratamiento para la tuberculosis, resultando en reacciones adversas graves para la vida del paciente.

Este síndrome tiende a aliviarse con la suspensión del fármaco responsable. Sin embargo, no siempre sigue un curso benigno y su mortalidad es de alta. Las manifestaciones clínicas suelen ser tardías. Hay que sospecharlo cuando después de 2 a 3 semanas de iniciado el tratamiento, el paciente presenta rash, fiebre, eosinofilia, hepatitis o afectación de otros órganos. Las principales causas de mortalidad son la insuficiencia hepática seguida de la renal, por lo que es muy importante suspender precozmente el tratamiento, sin embargo es muy difícil identificar el fármaco responsable, porque todos pueden producirlo. Puede ocurrir empeoramiento paradójico luego de suspender los fármacos. La resolución del rash y la hepatitis pueden requerir semanas y en algunos casos, meses. Si bien es poco frecuente, su aparición implica internaciones prolongadas, riesgo de resistencia bacteriana, necesidad de uso de fármacos de segunda línea, mayor riesgo epidemiológico y costo sanitario, por lo que es necesario e importante realizar farmacovigilancia conociendo las características clínicas y características epidemiológicas para su detección y tratamiento precoz.

Es importante destacar que los familiares en primer grado de pacientes que desarrollaron DRESS tienen un riesgo cuatro veces mayor, que la población general de susceptibilidad a estos fármacos. Por este motivo debe realizarse el correspondiente asesoramiento familiar.

La práctica médica lleva implícito el acto de la prescripción de medicamento y, por consiguiente, el médico debe ser consciente de la existencia de las reacciones adversas para poder enfrentarse de manera adecuada no sólo a la sospecha clínica, sino al manejo de la enfermedad y al no encontrar literatura regional y poca literatura nacional sobre las características de estos pacientes se ha decidido realizar esta investigación.

➤ **OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN**

1. Objetivo General:

Determinar las características clínico epidemiológicas de pacientes con Síndrome de DRESS en pacientes con Tuberculosis en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Enero 2006 a diciembre del 2016.

2. Objetivos Específicos:

- a) Determinar las características epidemiológicas de pacientes con tuberculosis y síndrome de DRESS hospitalizados en el servicio de Neumología del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Enero 2006 a diciembre del 2016.
- a) Determinar las características clínicas de pacientes con tuberculosis y síndrome de DRESS hospitalizados en el servicio de Neumología del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Enero 2006 a diciembre del 2016.

II.- MARCO TEORICO

A) BASE TEORICA

El término DRESS se usó por primera vez en 1996 por Bocquet et al. y se refiere a una reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos por sus siglas en inglés (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*). Está incluido entre la triada de reacciones medicamentosas que ponen en peligro la vida del paciente: el exantema pustuloso generalizado agudo, el síndrome de Stevens Johnson/necrosis epidérmica tóxica y síndrome de DRESS.

El síndrome de DRESS se diferencia de otras reacciones a fármacos en que tiene un inicio tardío, involucro sistémico y un curso prolongado ^(4,5)

La incidencia estimada es 1 en 1.000 a 1 en 10.000 exposiciones a fármacos. Se presenta más frecuentemente en pacientes afroamericanos y caribeños, y es más común en adultos, sin predominio de género ^(6,7)

Se han propuesto varios mecanismos para el desarrollo de este síndrome, entre los cuales están:

- 1) Defectos en el metabolismo del medicamento
- 2) Acetilación lenta y susceptibilidad de los linfocitos a los metabolitos tóxicos
- 3) Mecanismos inmunológicos como la IL-5 liberada por los linfocitos T activados contribuye a la generación de eosinofilia.
- 4) Reactivación de infección por el virus de Epstein-Barr o Herpes virus tipo 6 y 7.

1.- HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

La biopsia de piel puede ayudar a confirmar el diagnóstico, aunque usualmente es inespecífica y sólo revela características acordes con una reacción medicamentosa, como espongirosis de epidermis, ocasionales queratinocitos apoptóticos, vacuolización basal focal e infiltrado linfocitario dérmico.⁽⁸⁾

Puede o no haber eosinófilos en dermis y en ocasiones se observa un infiltrado en banda con linfocitos atípicos que simula el el epidermotropismo de micosis fungoide.

También es posible encontrar granulomas secundarios a la exposición farmacológica sostenida incluso después de la aparición de DRESS. La expansión de células T CD4 productoras de interferón y otras citocinas conducen al reclutamiento de macrófagos que, aunado a la exposición medicamentosa mantenida y la persistente liberación de citocinas, propicia la diferenciación de macrófagos en células epitelioides secretoras de factor de necrosis tumoral que, a su vez, se fusionan en células gigantes multinucleadas.⁽⁹⁾

El síndrome se manifiesta entre 3 semanas y 3 meses después de administrar la droga (promedio: 2 meses), pero es más acelerado en casos de reiniciar el uso de la sustancia.

Los síntomas iniciales son: fiebre (90-100% de los casos) elevada (38-40°C) que persiste días o semanas y erupción morbiliforme (87%), particularmente asociado con medicamentos anticonvulsivantes.

La reacción cutánea consiste en una erupción morbiliforme tan similar a la que puede observarse en otras reacciones medicamentosas menos graves, que resultan indiferenciables. Las lesiones aparecen inicialmente en cara, tronco superior y extremidades superiores, progresando después hacia extremidades inferiores (90% de los casos) y en etapas tardías se disemina en piernas evolucionando en una erupción eritrodérmico cuya severidad no refleja el compromiso de los órganos internos.

En 25% de los casos se observa inflamación de la cara con marcado compromiso periorbital e incluso, desfiguración facial. Al respecto, se ha sugerido que el edema de cara es un signo clínico importante que sugiere el diagnóstico de DRESS. ⁽¹⁰⁾ Otros autores han descrito el exantema como una púrpura diseminada y pústulas faciales. ⁽¹¹⁾

El análisis de la erupción maculopapular revela infiltrados con acentuación folicular edematosa, y también puede haber vesículas manifestadas histológicamente como edema de dermis.

A diferencia de NET, no hay necrosis de la epidermis excepto en raros casos en que estas entidades son concomitantes, observándose pústulas perifoliculares pequeñas y no foliculares, cuyo aspecto es distinto del de la pustulosis exantematosa generalizada y no muestra predominio en pliegues cutáneos. También puede haber lesiones en diana atípicas. Con la evolución, la erupción se vuelve purpúrico y al final se observa una descamación generalizada de tipo folicular. Sin embargo, se ha descrito otra presentación que semeja una dermatitis exfoliativa con compromiso de mucosas (queilitis, erosiones en mucosa genital, faringitis y amígdalas hipertróficas con enantema). ⁽¹⁰⁾

A menudo se detecta edema bilateral e infiltración de glándulas salivales con xerostomía, así como manifestaciones clínicas inespecíficas que incluyen síntomas gastrointestinales, vértigos, mareos, diplopía, visión borrosa y somnolencia.

Es común (70-75%) hallar linfadenopatía (tanto limitada a los nódulos linfáticos como generalizada) dolorosa, la cual se resuelve al interrumpir la administración del fármaco. Los nódulos linfáticos pueden revelar dos tipos distintivos de involucro: un patrón benigno de hiperplasia linfoide con arquitectura normal, y otra con obliteración de la arquitectura normal por un infiltrado polimorfo, compuesto de células atípicas, células plasmáticas, histiocitos y eosinófilos, y con áreas de necrosis, edema y figuras mitóticas, pero sin células de Reed-Sternberg o invasión capsular que, histológicamente, semeja un linfoma maligno.

2.- HALLAZGOS DE LABORATORIO

En la analítica laboratorial se puede encontrar: eosinofilia (92.1% de los casos), linfocitos atípicos (47.1%) y trombocitopenia (23.7%). Por lo menos un órgano se encuentra comprometido, comúnmente el hígado (100%), aunque otras complicaciones sistémicas incluyen: linfadenopatías (52.6%), renales (15.7%), pulmonares (2.6%) y musculares (2.6%).⁽¹²⁾

Los niveles de transaminasas se elevan 10 a 20 veces sobre sus valores normales, en tanto que el incremento de gamma GT y fosfatasa alcalina puede precipitar una hepatitis con fallo hepático.⁽¹⁾

3.- COMPROMISO MULTIORGÁNICO

El compromiso multiorgánico involucra numerosos órganos y sistemas. Las complicaciones pueden incluir miocarditis/miositis, pericarditis, nefritis intersticial, granulomatosis necrosante y vasculitis renal, encefalitis o meningitis, colitis y tiroiditis. El compromiso multiorgánico es potencialmente mortal, casi siempre inicia 1-2 semanas después de la aparición de la erupción, y puede ser sintomático o asintomático.⁽¹³⁾

Se ha informado de estados de choque y síndrome de distrés respiratorio, así como hipotensión, pirexia, hepatitis y falla renal por reacción a hidantoína.

Después de linfadenopatía, el compromiso hepático es la complicación visceral más común (50-60%), y a menudo es posible detectar hepatomegalia durante la exploración física. El daño abarca desde una leve elevación de enzimas hepáticas asintomática hasta una hepatitis tóxica aguda que puede evolucionar a la necrosis total y como es de suponer, el uso concomitante de fármacos hepatotóxicos (como el paracetamol para controlar la fiebre) puede agravar el cuadro.⁽¹²⁾

Se ha postulado que ocurre daño renal en 11% de los pacientes, manifestándose con cuadros muy diversos que incluyen desde hematuria leve y nefritis hasta falla renal.⁽¹²⁾

Aunque se ha sugerido que la afectación pulmonar es esporádica –quizá debido a que los cuadros leves no son informados–, a menudo se observa neumonía intersticial con eosinofilia en pacientes con DRESS secundario al uso de minociclina. Otras complicaciones pulmonares incluyen neumonitis intersticial aguda, neumonía intersticial linfocítica y síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA).

La miocarditis puede instalarse desde el inicio del síndrome o hasta 40 días después de la presentación de síntomas, manifestándose como insuficiencia cardiaca, dolor torácico, taquicardia repentina, disnea, hipotensión. No obstante, algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos. El ecocardiograma revela disminución de la fracción de eyección y las radiografías de tórax muestran cardiomegalia, en tanto que el electrocardiograma presenta cambios inespecíficos en el segmento ST-T. Los estudios de laboratorio detectan, un incremento de enzimas como CPK y CK-MB, sin cambios en troponina-1.

Las principales complicaciones neurológicas son meningitis y encefalitis. La meningoencefalitis ocurre de 2 a 4 semanas después de establecerse DRESS y puede ocasionar convulsiones, cefalea, trastornos del habla y coma.

La hemorragia gastrointestinal puede ser una complicación de inicio repentino, casi siempre secundaria a úlceras por citomegalovirus (CMV).

La tiroiditis autoinmune se ha identificado como una complicación a largo plazo. ⁽¹²⁾

4.- DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de DRESS es difícil debido al patrón eruptivo cutáneo y la variedad de órganos involucrados, amén de la multitud de denominaciones que recibe el síndrome. En un esfuerzo para precisar el diagnóstico de DRESS, un sistema de puntuación ha sido desarrollado recientemente: el Registro de Reacciones Adversas Cutáneas Graves (RegiSCAR, por sus siglas en inglés), que califica DRESS como “negativo”, “posible”, “probable” o “definitivo”.

Luego de una revisión de la literatura, Cacoub *et al.* demostraron que del total de casos DRESS documentados y valorados con RegiSCAR, la cuarta parte recibió la calificación de “negativo/posible”, mientras que la mayoría fue clasificada como “probable/definitivo” (88%).

En contraste, sólo 63% de los casos publicados bajo otras denominaciones recibieron la calificación de “probable/definitivo”. Esto apunta a que la denominación DRESS se utiliza acertadamente en la literatura¹ (Cuadro 1).

Cuadro 1. Sistema de puntuación para clasificación de casos de DRESS como definitivo, probable, posible o negativo, de Kardaun et al.⁽¹⁴⁾

PUNTAJACIÓN	-1	0	1	2
Febre $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$	No	Si		
Linfadenomegalia		No	Si	
Eosinofilia			$0.7-1499 \times 10^9$	$\geq 15 \times 10^9$
Eosinofilia con leucocitos menores a 4000			10%-19.9%	$\geq 20\%$
Linfocitos atípicos		No	Si	
%SC rash cutáneo		No	> 50%	
Rash cutáneo sugerente de DRESS	No		Si	
Biopsia sugerente de DRESS	No	Si		
Involucro hígado		No	Si	
Involucro riñón		No	Si	
Involucro músculo/corazón		No	Si	
Involucro Páncreas		No	Si	
Involucro a otros órganos		No	Si	
Resolución \geq a 15 días	No	Si		
Evaluación de otras causas potenciales: ANA, hemocultivo, serología para VHA, VHB, VHC, clamidia, micoplasma. Si ninguna positiva y \geq de 3 negativas			Si	
Puntuación final menos de 2 negativo; 2-3 posible, 4-5 probable, mas de 5 definitivo.				

5.- DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES

Los diagnósticos diferenciales incluyen al síndrome de Stevens-Johnson (SJJ), caracterizado por lesiones cutáneas en diana que afectan menos de 10% de la superficie corporal y comprometen las mucosas (90% de los casos).

Su patogenia contempla infecciones, enfermedades sistémicas, agentes físicos, alimentos, vacunas y fármacos –con más de 100 medicamentos asociados en la literatura.

El cuadro sintomático de DRESS y SJJ suele iniciar 2 a 6 semanas después de establecida la terapia medicamentosa, de allí la utilidad de los exámenes paraclínicos para determinar el origen de una dermatosis confusa. (15)

Kawakami *et al.* (2) publicaron un caso de DRESS inducido por aspirina, indicada como parte del tratamiento para la enfermedad de Kawasaki.

Otros diagnósticos diferenciales a considerar son: linfoma, seudolinfoma medicamentoso, infecciones agudas del virus de Epstein-Barr, virus de hepatitis A y B, estreptococo, pustulosis aguda exantemática generalizada, enfermedad de Still y enfermedad de Kawasaki.

Tas *et al.* han propuesto un esquema para diferenciar DRESS de otras entidades (Cuadro 2).

Cuadro 2. Síndrome DRESS: los diagnósticos diferenciales más comunes

	DRESS	SJJ/NET	SÍNDROME HIPERERÓDITICO	ENFERMEDAD DE KAWASAKI	ENFERMEDAD DE STILL
Hallazgos cutáneos	Edema facial, erupción morbiliforme, dermatitis exfoliativa, ampollas tensas	Ampollas, dianas atípicas, erosiones mucocutáneas	Urticaria, angioedema, erupción morbiliforme, pápulas infiltradas o nódulos	Congestión conjuntival, labios fisurados, lengua en fresa, eritema palmar, edema de manos, descamación periungueal, exantema polimorfo	Rash salmón
Eosinofilia	+	-	+	-	+/-
Linfocitos atípicos	+	-	+/-	-	-
Adenopatías	+	-	+	+	+
Hepatitis	+	+	+	+/-	+
Involucro a otros órganos	Nefritis intersticial, neumonitis, carditis	Nefritis tubular, necrosis traqueobronquial	Carditis, neumonitis, encefalopatía, diarrea, vómito o dolor abdominal	Anomalías cardiovasculares, diarrea, vómito o dolor abdominal	Pleuritis, pericarditis

6.-TRATAMIENTO

La suspensión inmediata del fármaco sospechoso es el único manejo indiscutible.

Durante mucho tiempo, el tratamiento de DRESS se ha fundamentado en el uso de corticosteroides sistémicos (prednisona o equivalente, en dosis igual o superior a 1-1.5 mg/kg/día), lo cual produce una mejoría importante de síntomas y parámetros de laboratorios, pero sólo varios días después de iniciada la terapia. Con base en los controles clínicos y de laboratorio, la dosis debe disminuir paulatinamente a lo largo de 6 a 8 semanas para prevenir la recurrencia de síntomas (hay que tener en mente que estas sustancias inhiben el efecto de IL-5 en la acumulación de eosinófilos in vivo, lo cual podría explicar –al menos parcialmente- sus beneficios en el tratamiento del síndrome hipereosinofílico idiopático).⁽⁸⁾

Es importante señalar que la sintomatología puede recrudecer súbitamente con la suspensión accidental o la disminución precipitada de la dosis de esteroides. Shiohara *et al.* recomiendan hospitalizar a todos los pacientes aun cuando el cuadro de presentación sea leve.⁽¹⁶⁾

Si los síntomas no remiten o empeoran pese al uso de esteroides orales, puede recurrirse a pulsos de metilprednisolona (30mg/kg IV, durante 3 días), inmunoglobulina IV (IGIV), y plasmaféresis o bien, a una combinación de estas estrategias. No hay que olvidar que las terapias de inmunosupresión pueden incrementar el riesgo de complicaciones infecciosas y sepsis. Los casos leves pueden mejorar con sólo suspender el fármaco y establecer un tratamiento de soporte de algunas semanas, sin necesidad de utilizar esteroides; no obstante, se recomienda vigilar la función hepática y realizar exámenes pertinentes para descartar complicaciones en otros órganos como pulmones, tiroides y corazón.

Debe ponerse especial atención en una posible reactivación de CMV, sobre todo en pacientes con enfermedad severa, y valorar el uso de esteroides considerando la posible negatividad en cuanto a la interferencia con la carga viral.

Las dosis altas de IGIV compensan la menguada concentración de inmunoglobulinas en la sangre del paciente y la deficiente defensa inmunológica contra herpes tipo 6, y tienen un efecto antiinflamatorio que puede regular la respuesta inmunológica. Aunque el uso de IGIV en DRESS es meramente anecdótico, Santhamoorthy *et al.* recomiendan esta inmunoglobulina como tratamiento de segunda línea cuando no se obtiene una respuesta temprana con el tratamiento corticosteroide.⁽¹⁷⁾

La literatura también describe el uso de ciclosporina como agente ahorrador de esteroides,⁽¹⁸⁾ así como dosis elevadas de N-acetilcisteína (400-800 mg/8 horas, 7-14 días), molécula que interviene en la desintoxicación de varios anticonvulsivantes e inhibe las respuestas inmunológicas implicadas en la

patogenia de reacciones de hipersensibilidad. Sin embargo, los beneficios de la administración de N-acetilcisteína no han sido objeto de metaanálisis clínico, de modo que aún no existe una indicación precisa.

Otras medidas terapéuticas incluyen: antipiréticos para controlar la fiebre; esteroides tópicos para aliviar los síntomas cutáneos; y en la eventualidad de presentarse una dermatitis exfoliativa, el manejo es seguir los lineamientos adoptados para quemaduras: ambiente templado, corrección de trastornos electrolíticos, elevar el consumo de calorías y prevenir la sepsis.⁽⁸⁾

El grupo de trabajo para reacciones medicamentosas de la Sociedad Francesa de Dermatología publicó un consenso experto para el abordaje terapéutico de DRESS/Síndrome de Hipersensibilidad Inducido por Drogas (DIHS):

- Sin signos de severidad: esteroides tópicos potentes, emolientes, antihistamínicos h1.
- Signos de severidad (transaminasas elevadas más de 5 veces su valor normal, compromiso renal, neumonía, hemofagocitosis, fallo cardiaco, etcétera): esteroides equivalentes a 1 mg/kg/día de prednisona, evaluación multidisciplinaria.
- Signos que ponen en peligro la vida (hemofagocitosis con fallo de médula ósea, encefalitis, hepatitis severa, fallo renal, fallo respiratorio): esteroides asociados con IGIV en dosis de 2 g/kg durante 5 días. IGIV debe administrarse siempre en asociación con esteroides.
- Signos de severidad y reactivación viral confirmada: Combinación de esteroides y antivirales (Ganciclovir) y/o IGIV.

7.- PRONÓSTICO

Pese al manejo oportuno con esteroides, la mortalidad del síndrome DRESS oscila entre 10% y 20% como consecuencia del compromiso multiorgánico; sin embargo, algunos autores han descrito una mejoría notable de los síntomas clínicos y hallazgos de laboratorio una vez establecido el tratamiento.⁽⁸⁾

Las enzimas hepáticas se reducirán significativamente 90 días después de iniciado el cuadro, en tanto que la eosinofilia podría comenzar a disminuir a partir del día 14. ⁽¹¹⁾

La literatura informa de casos que requirieron de trasplante hepático de emergencia 15 días después del diagnóstico de DRESS. ⁽¹¹⁾

Otras complicaciones a considerar incluyen reacciones secundarias del tratamiento, diabetes mellitus y síntomas psicóticos.

8.- FARMACOS ANTITUBERCULOSOS

Los fármacos que se comercializan en nuestro país con indicación para el tratamiento de la tuberculosis son Isoniacida, Rifampicina Pirazinamida Etambutol, Estreptomina y otros agentes: rifamicinas, quinolonas, protionamida, ácido paraaminosalicílico, linezolid.

8.1 Isoniacida

La isoniacida posee una marcada actividad bactericida frente a los microorganismos en rápida división. Actúa específicamente sobre el complejo M. tuberculosis y algunas micobacterias no tuberculosas. Carece de actividad sobre otras bacterias, hongos y virus. La acción primaria de la isoniacida es la inhibición de la biosíntesis de los ácidos micólicos, que son componentes lipídicos específicos de la membrana de las micobacterias. Penetra con facilidad en la célula y por ello actúa sobre los bacilos intracelulares. El pH del medio no altera la acción farmacoterapéutica de la isoniacida y por ello posee la capacidad de actuar sobre granulomas caseificantes y cavernas tuberculosas.

La isoniacida posee una rápida absorción oral y aproximadamente a las 3 h consigue una concentración plasmática eficaz que se sitúa entre los 1 y 2 microgramos/ml. Debido a su bajo peso molecular se distribuye rápidamente en los líquidos cerebrospinal, pleural y ascítico así como en los órganos y tejidos. Cruza con facilidad la barrera placentaria y la concentración en la leche materna es parecida a la plasmática. El metabolismo es principalmente hepático por acetilación y dependiendo de la capacidad de acetilación, determinada genéticamente, el tiempo de semivida puede variar entre 1 y 6 h. Ello no altera de forma significativa la efectividad de la isoniacida, pero puede aumentar las concentraciones plasmáticas y

por tanto incrementar sus efectos tóxicos. Hasta el 95% de la dosis de isoniacida se elimina por orina en la primeras 24 h y una pequeña cantidad por heces.

Los principales efectos adversos son hepáticos y en menor medida los que afectan al sistema nervioso. Los efectos hepáticos se pueden manifestar como una elevación de las enzimas hepáticas autolimitada en cualquier momento del tratamiento y principalmente durante los cuatro primeros meses (10% a 20% de los casos). La neuropatía periférica se relaciona con la dosis y afecta principalmente a pacientes con cierta predisposición (malnutrición, alcoholismo, diabetes, infección por el VIH, insuficiencia renal) (2%). Para evitar este efecto, las presentaciones farmacológicas son, a menudo, en combinación con piridoxina (Vitamina B6). Las personas con una capacidad acetiladora lenta también presentan un mayor riesgo. El responsable de la hepatotoxicidad es el metabolito de la isoniacida. Más raramente puede causar reacciones hematológicas (agranulocitosis, anemia aplásica, eosinofilia), reacciones de hipersensibilidad (hasta un 20% pueden presentar anticuerpos antinucleares a veces con manifestación cutánea).

8.2 Rifampicina

La rifampicina bloquea la proliferación de muchas bacterias gram-positivas y gram-negativas, además posee actividad bactericida para los microorganismos en rápida división pero también sobre los que se encuentran en fases de división intermedia o lenta por lo que tiene capacidad esterilizadora. Su principal mecanismo de acción es sobre la enzima RNA polimerasa de las bacterias. Actúa sobre las bacterias intracelulares y extracelulares. Pequeñas mutaciones en los microorganismos sensibles pueden dar lugar a cepas resistentes con cierta facilidad. Es un componente esencial de toda pauta terapéutica de corta duración.

La rifampicina presenta una rápida absorción por vía oral que se reduce considerablemente (hasta un 30%) si se administra junto con la comida. Se distribuye ampliamente en órganos y tejidos y atraviesa la barrera hematoencefálica. La concentración en el líquido cefalorraquídeo alcanza hasta un 20% de la concentración plasmática, pudiendo aumentar en caso de inflamación meníngea. El metabolismo es principalmente hepático, mediante desacetilación, dando lugar a su metabolito activo. El tiempo de semivida tras administración oral repetida es de 2 a 3 h, la cual es superior en pacientes con disfunción hepática. Es un potente inductor enzimático del complejo P450 (1A2, 2C9, 2C19 y 3A4). La eliminación principal es por la bilis, y hasta un 30% se elimina por vía renal.

Las reacciones cutáneas pruriginosas con o sin rash asociado se producen hasta en un 6%, son generalmente autolimitadas y pocas veces son reacciones graves de hipersensibilidad. Las reacciones

gastrointestinales consisten en náuseas, anorexia y dolor abdominal que en raras ocasiones son severas. Puede causar elevaciones transitorias de la bilirrubina y en combinación con isoniacida la hepatotoxicidad es más frecuente. Se ha descrito trombocitopenia y síndrome pseudogripal durante la pauta de tratamiento intermitente. Típicamente causa una coloración anaranjada de los fluidos corporales (esputo, orina, lágrimas, etc.) que se debe advertir al paciente.

8.3 Pirazinamida

La pirazinamida es un fármaco de primera línea para todas las formas de tuberculosis. Actúa principalmente sobre los microorganismos de división lenta y en medio ácido y por tanto sobre los bacilos residentes en los macrófagos. El mecanismo de acción no es del todo conocido, aunque podría consistir en la inhibición de la síntesis del ácido micólico.

Presenta una rápida absorción oral y amplia distribución por los órganos y tejidos así como por el líquido cefalorraquídeo, donde alcanza concentraciones parecidas a las plasmáticas. El metabolismo es hepático, mediante los procesos de hidrólisis (produciendo un metabolito activo) e hidroxilación. El tiempo de semivida es de 9 a 10 h, pudiendo ser superior en pacientes con insuficiencia renal. En las primeras 24 h el 70% del producto se elimina por la orina, en forma de metabolitos o como principio activo inalterado.

El principal efecto adverso de la pirazinamida es la hepatotoxicidad, que se relaciona con la dosis. Con el uso de dosis habituales (25 mg/kg) la frecuencia de hepatotoxicidad es inferior al 1%. Es también causa frecuente de poliartralgias e hiperuricemia asintomática aunque en raras ocasiones requiere el ajuste de dosis o la suspensión del tratamiento. Otros efectos adversos son las náuseas, anorexia o rash cutáneo.

8.4 Etambutol

El etambutol se considera un fármaco de primera línea para todas las formas de tuberculosis y es incluido en las fases iniciales de muchas pautas dado que suprime la proliferación de los bacilos resistentes a isoniacida. Las resistencias al etambutol se desarrollan con mucha lentitud. Su mecanismo de acción radica en la alteración de la biosíntesis de la pared celular de los bacilos.

El etambutol presenta una rápida absorción por vía oral, presentando concentraciones terapéuticas en las primeras 2 a 4 h de su administración. Un 75% del producto se elimina de forma inalterada por la orina en las primeras 24 h. El tiempo de semivida es de unas 2 a 4 h.

El principal efecto adverso del etambutol es la neuritis óptica con una disminución de la agudeza visual o una reducida discriminación de los colores que puede afectar a uno o los dos ojos. Se trata de un efecto relacionado con dosis diarias superiores a 15 mg/kg. Una pauta intermitente podría reducir la probabilidad de presentar este efecto. Los pacientes que inician una pauta con etambutol deben realizar un test de agudeza visual y de discriminación de colores que se debe monitorizar mensualmente si el tratamiento presenta una duración superior a dos meses, a altas dosis o en pacientes con cierto grado de insuficiencia renal. Raramente el etambutol puede producir reacciones cutáneas. En los niños, durante los dos primeros meses se pueden administrar dosis de etambutol de 15 a 25 mg/kg al presentar niveles plasmáticos inferiores del fármaco. En niños pequeños que no colaboran en la exploración se pueden realizar potenciales visuales evocados.

8.5 Estreptomina

Fue el primer fármaco activo que se empleó para el tratamiento de la tuberculosis. La aparición de otros fármacos eficaces por vía oral y el tratamiento combinado permitieron reducir su utilización.

8.6 Otros agentes antituberculosos

Existen otros agentes con actividad frente a *M.tuberculosis*, cuyo uso se limita en combinación con otros agentes de primera línea y en sustitución de aquellos que no se han demostrado eficaces. Tienen una mayor toxicidad y su coste es muy superior al de los fármacos anteriormente descritos, y con excepción de las fluoroquinolonas, su actividad frente a *M.tuberculosis* es muy inferior a la de los fármacos de primera línea. Con el uso de estos fármacos pueden aparecer resistencias con facilidad y por tanto requieren un mayor control por parte de un especialista.

8.7 Otras rifamicinas

Son un grupo de antimicrobianos especialmente efectivos en el tratamiento de infecciones causadas por micobacterias y en todas ellas el principal mecanismo de acción es la inhibición de la síntesis de RNA en organismos procariontes. Habitualmente se consideran agentes antituberculosos en ciertas situaciones, especialmente por intolerancia a la rifampicina o en pacientes en tratamiento con antirretrovirales por su menor capacidad de presentar interacciones farmacológicas. La rifabutina presenta también una rápida absorción oral y se localiza preferentemente en órganos y tejidos debido a su elevada lipofilia. Su metabolismo es principalmente hepático y la eliminación tanto renal como por la bilis. El tiempo de

semivida promedio es elevado, de 45 h. La capacidad de inducción de enzimas hepáticas es muy inferior a la de rifampicina. La rifabutina puede ser causa de neutropenia severa (hasta 2%) sobre todo en dosis elevadas, con la pauta diaria y en pacientes infectados por el VIH. En combinación con antimicrobianos macrólidos u otros fármacos con capacidad para reducir la eliminación de rifabutina, ésta puede ser causa de uveítis. Al igual que con la rifampicina, la rifabutina se asocia a incrementos asintomáticos de las enzimas hepáticas y en menos de un 1%, con hepatitis clínica. Puede ser causa también de efectos gastrointestinales, reacciones cutáneas, poliartralgias, pseudoictericia y síndrome pseudogripal. Causa también una coloración anaranjada de los fluidos corporales.

Las **quinolonas**, sobre todo la moxifloxacina y la levofloxacina tienen actividad bactericida contra el M. tuberculosis. Las resistencias que aparecen a las quinolonas son de tipo cruzado y abarca toda la clase de estos antimicrobianos. Por ello se han utilizado sólo en combinación con otros agentes y en los esquemas terapéuticos en que no se pueda utilizar la pauta inicial estándar.

La **protionamida**, similar a la etionamida, es un fármaco bacteriostático que se ha usado principalmente en los casos en que otros fármacos han sido ineficaces o están contraindicados. Puede presentar resistencia cruzada con la isoniacida.

La **cicloserina** es otro fármaco con actividad contra el M. tuberculosis, sobre todo en medio alcalino. No presenta resistencias cruzadas con los demás agentes antituberculosos y su uso se limita al tratamiento en combinación cuando los compuestos considerados de primera línea son ineficaces.

El **ácido paraaminosalicílico (PAS)** tiene una acción bacteriostática específica sobre el M. tuberculosis. La aparición de cepas muy resistentes a este fármaco y la incorporación de nuevos agentes eficaces en el tratamiento de la tuberculosis pulmonar han reducido prácticamente su uso.

La experiencia clínica con el **linezolid** es muy limitada pero presenta una elevada actividad in vitro contra diversas micobacterias.

Tabla 1.-Clasificación de fármacos antituberculosos.

Grupo	Fármaco (abreviatura)
Grupo 1. Antituberculosos ORALES de primera línea	Isoniacida (H), rifampicina (R), pirazinamida (Z), etambutol (E)
Grupo 2. Antituberculosos INYECTABLES	Estreptomina (S), kanamicina (Km), amikacina (Am), capreomicina (Cm)
Grupo 3. Fluoroquinolonas	Moxifloxacino (Mfx), gatifloxacino (Gfx), levofloxacino (Lfx)
Grupo 4. Antituberculosos orales bacteriostáticos de segunda línea	Protionamida (Pto), etionamida (Eto), cicloserina (Cs), ácido p-aminosalicílico (PAS)
Grupo 5. Otros fármacos (potencialmente útiles de eficacia no demostrada)	Clofamicina (Cfz), linezolid (Lzd), claritromicina (Clr), tiazetazona (Th), amoxicilina-clavulánico (Amx/Clv)

III.- MATERIAL DE ESTUDIO

➤ **AMBITO DE ESTUDIO**

Pacientes con diagnóstico de tuberculosis y síndrome de DRESS hospitalizados en el servicio de Neumología del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Enero del 2006 a diciembre del 2016

➤ **UNIDAD DE ESTUDIO**

a) Criterios de Inclusión.

- Pacientes con diagnóstico de tuberculosis
- Pacientes con diagnóstico de Síndrome de DRESS

c) Criterios de Exclusión

- Pacientes pediátricos.
- Pacientes con historia clínica incompleta

➤ UNIVERSO Y/O MUESTRA

a) Tamaño de la muestra

La muestra es el universo, y esta representado por todos los pacientes con diagnóstico de tuberculosis y síndrome de DRESS hospitalizados en el servicio de Neumología del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Enero del 2006 a diciembre del 2016.

IV .- METODOLOGIA

➤ TIPO O DISEÑO DE INVESTIGACION

a. TIPO DE ESTUDIO

Es un estudio de tipo retrospectivo, descriptivo, de informe de casos de pacientes hospitalizados durante el 2005 al 2016 con diagnóstico de Tuberculosis que desarrollaron Síndrome de DRESS.

b. DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.

No experimental Ex Post facto “después del hecho”.

➤ PLAN DE RECOLECCIÓN DE DATOS

a) Técnica de Recolección de Datos

- Se seleccionarán las historias clínicas de pacientes con diagnóstico de Tuberculosis del Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza desde Enero del 2006 a diciembre del 2016.

- La información clínica y epidemiológica será ingresada a una ficha elaborada para tal fin.

➤ **PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE DATOS**

Los datos serán ingresados a una base de datos utilizando el software Microsoft Excel en su versión 2010. El procesamiento y análisis de los datos se realizará mediante el programa estadístico SPSS en su versión 21.0 para Windows. Se trabajará con un nivel de significancia estadística del 5%. Se utilizará la prueba estadística del Chi Cuadrado descriptiva, con la prueba Fisher para establecer asociación o independencia entre los indicadores evaluados.

➤ **DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES**

VARIABLE	CLASIFICACIÓN	ESCALA
Edad	Cuantitativa	De razón
Género	Cualitativa	Nominal
Raza	Cualitativa	Nominal
Residencia	cualitativa	Nominal
Lactancia materna exclusiva	Cualitativa	Nominal
Comorbilidades (enfermedades crónicas)	Cualitativa	Nominal
Tiempo de tratamiento con fármacos antiTBC	Cuantitativa	De razón
Esquema TBC	Cualitativa	Nominal
Tipo de tuberculosis	Cualitativa	Nominal
Fármacos antiTBC probablemente responsable de sd. DRESS	Cualitativa	Nominal
Antecedente familiar TBC- DRESS	Cualitativa	Nominal

Aparición de síntomas tras el fármaco	Cuantitativa	De razón
Características de la erupción	Cualitativa	Nominal
Afección de mucosas	Cualitativa	Nominal
Adenopatías	Cualitativa	Nominal
Fiebre	Cualitativa	Nominal
Edema facial	Cualitativa	Nominal
Artralgias	Cualitativa	Nominal
Mialgias	Cualitativa	Nominal
Taquicardia	Cualitativa	Nominal
Prurito	Cualitativa	Nominal
Hiperbilirrubinemia	Cuantitativa	De razón
Leucocitosis	Cuantitativa	De razón
Eosinofilia	Cuantitativa	De razón
Trombocitopenia	Cuantitativa	De razón
Trombocitosis	Cuantitativa	De razón
Valor de Transaminasas	Cuantitativa	De razón
Valor de urea, creatinina	Cuantitativa	De razón
Biopsia de piel	Cualitativa	Nominal
Ecocardiografía	Cualitativa	Nominal
Tratamiento con corticoides	Cualitativa	Nominal
Tratamiento con antihistamínicos	Cualitativa	Nominal
Hospitalización en UCI	Cualitativa	Nominal
Mortalidad	Cualitativa	Nominal

c. ORGANIZACIÓN DE LA INVESTIGACION

➤ RECURSOS

La presente investigación será financiada utilizando recursos propios del autor.

➤ CRONOGRAMA

JULIO 2016	AGOSTO 2016	SETIEMBRE 2016	OCTUBRE 2016	NOVIEMBRE 2017	FEBRERO- JUNIO 2017	JULIO 2017	AGOSTO- SETIEMBRE 2017
Elaboración del protocolo	Elaboración del protocolo	Elaboración del protocolo	Elaboración del protocolo	Recolección de datos	Recolección de datos	Recolección de datos	Elaboración del Informe Final.

BIBLIOGRAFIA

1. Cacoub P, Musette P, Descamps V, et al. The DRESS syndrome: a literature review. *Am J Med* 2011;124:588-597.
2. Kawakami t, Fujita a, Tkeuchi s, muto s, soma y. Drug-induced hypersensitivity syndrome: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome induced by aspirin treatment of Kawasaki disease. *J Am Acad Dermatol*. 2009;60(1):146-9.
3. World Health Organization. Guidelines for the programmatic management of drug resistant tuberculosis, 2011 update. Geneva: WHO 2011, WHO/HTM/TB/2011.6.
4. Picard D, Vellar M, Janela B, Roussel A, Joly P, Musette P. Recurrence of drug-induced reactions in DRESS patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 29 (4): 801-4.
5. Chiou CC, Yang LC, Hung SI, Chang YC, Kuo TT, Ho HC, et al. Clinicopathological features and prognosis of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms: a study of 30 cases in Taiwan. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22 (9): 1044-9.
6. 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 (7): 588-97.
7. Revuz J, Valeyrie-Allanore L. Drug Reactions. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Schaffer JV, Editores, *Dermatology*, Third Edition. Philadelphia, Pennsylvania: Elsevier Saunders; 2012. p. 335-56.
8. Tas S, Simonart T. "Management of Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS Syndrome): An Update". *Dermatology* 2003; 206: 353-356
9. Criado PR, Avancini JM, Fachini R, Giuli C. "Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS): a review of current concepts". *An Bras Dermatol* 2012; 87: 435-449
10. Magliano J, Álvarez M, Salmentón M. "Síndrome DRESS por carbamazepina". *Arch Pediatr Urug* 2009; 80: 291-295.
11. Natkunarajah J, Goolamali S, Craythorne E, et al. "Ten cases o drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) treated with pulse intravenous methylprednisolone". *Eur J Dermatol* 2011; 21: 385-391
12. Um SJ, Lee SK, Kim YH, et al. "Clinical Features of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome in 38 Patients". *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010; 20: 556-562.
13. Estrella V, Baroni E, Leroux MB, Sánchez A, et al. "Síndrome de hipersensibilidad a anticonvulsivantes (SHA)". *Rev Argent Dermatol* 2007; 88: 46-54.

14. Kardaun SH, Sidoroff A, Vallerye-Allanore L, 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: 609-611
15. Jeung YJ, Lee JY, Oh MJ, Chull D, Lee BJ. "Comparison of the Causes and Clinical Features of Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms and Stevens-Johnson Syndrome". *Allergy, Asthma Immunol Res* 2010; 2: 123-126
16. Shiohara T, Inaoka M, Kano Y, "Drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS): a reaction induced by a complex interplay among herpesviruses and anti-drug immune responses. *Allergol Int* 2006; 55: 1-8.
17. Santhamoorthy P, Alexander KJ, Alsubaili A. "Intravenous immunoglobulin in the treatment of drug rash eosinophilia and systemic symptoms caused by phenitoin". *Ann Indian Acad Neurol* 2012; 15: 320-322.
18. Natkunarajah J, Goolamali S, Craythorne E, et al. "Ten cases of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) treated with pulse intravenous methylprednisolone". *Eur J Dermatol* 2011; 21: 385-391.

ANEXO

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE DATOS

CARACTERISTICAS CLINICO-EPIDEMIOLOGICAS DEL SINDROME DE DRESS EN PACIENTES CON TUBERCULOSIS EN EL HOSPITAL REGIONAL HONORIO DELGADO ESPINOZA

DATOS DEL PACIENTE : _____

LUGAR DE PROCEDENCIA: _____ SEXO: () Masculino () Femenino EDAD: _____ RAZA: _____

VARIABLE	
Lactancia materna exclusiva	Si o no
Comorbilidades (enfermedades crónicas)	DM : HTA: ASMA: ERC:
Tiempo de tratamiento con fármacos antiTBC	En días :
Esquema TBC	sensible : estandarizado: empírico: individualizado:
Tipo de tuberculosis	Pulmonar: _____ Extrapulmonar: _____ BK: Cultivo:
Fármacos antiTBC probablemente responsable de sd. DRESS	
Antecedente familiar TBC-DRESS	Sí No
Aparición de síntomas tras el fármaco	Comentario:
Características de la erupción	Comentario:
Afección de mucosas	Sí No
Adenopatías	Sí No
Fiebre	Sí No
Edema facial	Sí No
Artralgias	Sí No
Mialgias	Sí No
Taquicardia	Sí No
Prurito	Sí No
Hiperbilirrubinemia	Sí No

Leucocitosis	Sí No
Eosinofilia	Sí No
Trombocitopenia	Sí No
Trombocitosis	Sí No
Valor de Transaminasas	Valor :
Valor de urea, creatinina	Valor :
Biopsia de piel	Sí No Comentario:
Ecocardiografía	Sí No Comentario:
Tratamiento con corticoides	Sí No Comentario:
Tratamiento con antihistamínicos	Comentario
Hospitalización en UCI	Comentario
Mortalidad	Comentario

Fecha: _____

OBSERVACIONES :
