

Síndrome DRESS asociado al uso de linezolid

Germán Giraldo-Bahamón¹; María Velasco²; Álvaro Díaz³; Diego Pérez-Covo⁴



RESUMEN

El síndrome DRESS es una condición poco común, con una incidencia estimada que varía entre 1:1000 y 1:10.000 exposiciones a fármacos. En pacientes hospitalizados, el DRESS representa del 10% al 20% de todas las reacciones adversas cutáneas a medicamentos; el riesgo de desarrollarlo varía de un fármaco a otro. El 75% de los casos se deben a algunos medicamentos de alto riesgo, como los anticonvulsivantes aromáticos, el alopurinol y algunos agentes antibacterianos, como las sulfonamidas o los betalactámicos. Presentamos el caso de una paciente que desarrolló síndrome DRESS con compromiso renal asociado al uso de linezolid, fármaco que se ha asociado con poca frecuencia a reacciones farmacológicas graves.

PALABRAS CLAVE: Eosinofilia; Fiebre; Lesión renal aguda; Linezolid; Nefritis intersticial aguda; Reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS).

1. Médico internista, Universidad Surcolombiana, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6950-7665>
2. Médica internista, Universidad Surcolombiana, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2432-5016>
3. Dermatólogo, Universidad Surcolombiana, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5978-2092>
4. Residente de Medicina Interna, Universidad Surcolombiana, Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3667-2979>

Correspondencia: María Velasco; **email:** mfvelasco93@gmail.com

Recibido: 2/2/2023; **aceptado:** 19/9/2024; **publicado:** 28/10/2024

Cómo citar: Giraldo-Bahamón G, Velasco M, Díaz A, Pérez-Covo D. Síndrome DRESS asociado al uso de linezolid. Rev. Asoc. Colomb. Dermatol. Cir. Dermatol. 2024;32(4):442-447. DOI: <https://doi.org/10.29176/2590843X.1765>

Financiación: ninguna

Conflictos de interés: ninguno

DRESS SYNDROME ASSOCIATED WITH THE USE OF LINEZOLID

SUMMARY

DRESS syndrome is an uncommon condition with an estimated incidence that varies between 1:1000 and 1:10,000 drug exposures. In hospitalized patients, DRESS accounts for 10-20% of all cutaneous adverse drug reactions; the risk of developing it varies from drug to drug. 75% of cases are due to some high-risk drugs, such as aromatic anticonvulsants, allopurinol, and some antibacterial agents such as sulfonamides or beta-lactams. We present the case of a patient who developed DRESS syndrome with renal involvement associated with the use of linezolid, a drug that has been infrequently associated with severe drug reactions.

KEY WORDS: Acute interstitial nephritis; Acute kidney injury; Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome; Eosinophilia; Fever; Linezolid.

INTRODUCCIÓN

La reacción a fármacos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS) es una reacción adversa grave al uso del medicamento, caracterizada por una erupción cutánea extensa asociada con afectación de órganos viscerales, linfadenopatía, eosinofilia y linfocitosis atípica. Se estima que el síndrome DRESS ocurre en 0,9 a 2 por cada 100.000 pacientes por año. En pacientes hospitalizados, DRESS representa del 10% al 20% de todas las reacciones adversas cutáneas a medicamentos; el riesgo de desarrollarlo varía de un fármaco a otro; aproximadamente en el 80% de los casos puede identificarse un desencadenante claro. Sin embargo, en el 10% al 20% restante, la fuerza de la causalidad del fármaco es menos clara, y en el 2% de los casos no hay exposición a un fármaco. Una gran proporción de casos (aproximadamente el 75%) se debe a algunos medicamentos de alto riesgo, dentro de los cuales se incluyen anticonvulsivos aromáticos, allopurinol y algunos agentes antibacterianos, como las sulfonamidas ⁽¹⁾. Linezolid, un antibiótico perteneciente a la familia de las oxazolidinonas con actividad contra grampositivos sensibles y resistentes a la meticilina, es un fármaco bien tolerado en la mayoría de los casos. Sin embargo, en la última década se han reportado casos de nefritis intersticial aguda y reacciones de hipersensibilidad severas asociada a su uso ⁽²⁾.

En el presente informe se describe un caso de síndrome DRESS con compromiso renal asociado a linezolid en una mujer joven con función renal previa normal.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 36 años con antecedente de obesidad mórbida y diabetes mellitus de tipo 2 no tratada, quien fue llevada a cesárea por preeclampsia severa el día 7 de marzo de 2022; posteriormente cursó con infección del sitio operatorio profunda (con compromiso órgano/espacio) y bacteriemia secundaria, con aislamiento de *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM), para lo cual completó un esquema antimicrobiano inicialmente con vancomicina y posteriormente con linezolid, que fue prescrito por presentar lesión renal aguda KDIGO 3 secundaria a nefritis tubulointersticial (NIA) por fármacos (uso de vancomicina) y nefropatía inducida por sepsis, con hemocultivos de control negativos, que confirmaron el aclaramiento de la bacteriemia y una creatinina que descendió hasta 0,8 mg/dL.

Un mes después del ingreso a su hospitalización y seis días posteriores al inicio del linezolid, la paciente presentó aparición de máculas eritematosas dispersas de distribución simétrica, que comprometían el tronco, la región glútea y la cara interna de los muslos, sin compromiso de las mucosas (**Figura 1**) asociado a hipereosinofilia ($11.660/\text{mm}^3$) y nuevo deterioro de la función renal con niveles máximos de creatinina de 3,7 mg/dL. Por tanto, que se consideró farmacodermia tipo síndrome DRESS asociada al uso de linezolid con NIA, por lo que se suspendió el medicamento, se indicaron pulsos de metilprednisolona y terapia de mantenimiento con prednisolona oral, lo que logró el control del prurito y disminución del *rash* (**Figura 2**). La paciente fue egresada por adecuada evolución clínica dos semanas después de la aplicación de los pulsos de corticoide, con un valor de creatinina al egreso de 1,3 mg/dL.



Figura 1. Máculas eritematosas dispersas de distribución simétrica, que comprometen principalmente el tronco.



Figura 2. Evolución de las lesiones: presencia de lesiones descamativas en el tórax anterior, abdomen, cuello, pliegues axilares y extremidades superiores, con extensión a hemicara inferior, con áreas de esfacelación de predominio en el tórax anterior asociada a piel acartonada, signo de Nikolsky negativo.

Reingresa el día 30/4/2022 con un cuadro de choque séptico de origen en la piel y los tejidos blandos, con desarrollo en esta ocasión una bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenémicos asociado a disfunción orgánica múltiple, que finalmente la lleva hasta el deceso el día 7/5/2022.

DISCUSIÓN

El síndrome DRESS es una reacción adversa cutánea grave a cierto tipo de medicamentos. La presentación clínica es heterogénea y el curso de la enfermedad suele ser prolongado. El síndrome completo suele incluir fiebre (78%-100%), compromiso cutáneo (84%-100%), anomalías hematológicas, como eosinofilia (50%) o linfocitos atípicos, linfadenopatía (30%) y disfunción orgánica con anomalías hepáticas (60%-100%) o nefritis (10%). A pesar de la interrupción del fármaco causal, pueden continuar produciéndose brotes de la enfermedad. La latencia entre el inicio del fármaco y la aparición de la enfermedad se prolonga, normalmente, entre dos y ocho semanas ⁽¹⁾.

Por ello debe sospecharse DRESS en un paciente que recibió un nuevo tratamiento farmacológico en las dos a ocho semanas anteriores y presenta una erupción cutánea aguda asociada con compromiso sistémico, como fiebre, linfadenopatía, eosinofilia o pruebas de función orgánica (renal o hepática) anormales ⁽²⁾. En tales casos, debe realizarse una evaluación cuidadosa de cualquier exposición a nuevos medicamentos y, en particular, a los medicamentos que son considerados de alto riesgo, como los anticonvulsivantes aromáticos, el alopurinol y algunos agentes antimicrobianos.

Es importante reconocer que el síndrome DRESS es un proceso dinámico y que no todos los rasgos característicos están presentes al mismo tiempo. También es posible, aunque poco común, que los pacientes con DRESS no tengan compromiso cutáneo o lo tengan mínimo (<5%), que presenten ausencia de eosinofilia y síntomas sistémicos leves ⁽³⁾. En tales casos, el diagnóstico de DRESS requiere un alto grado de sospecha y juicio clínico.

La evaluación de laboratorio inicial en un paciente con sospecha de DRESS tiene como objetivo confirmar el

diagnóstico, excluir otras afecciones que simulan este tipo de cuadros y evaluar el alcance y la gravedad de la afectación visceral. Dentro de estas conductas de abordaje inicial se incluyen, hemograma, pruebas de función renal y hepática. Los hallazgos más comunes son la eosinofilia periférica >700/ μ L y la presencia de células mononucleares atípicas, que también respalda el diagnóstico de DRESS. Pueden estar presentes otras anomalías en el hemograma completo, como leucocitosis, neutrofilia, linfocitosis y monocitosis. El nivel sérico de alanina-aminotransferasa (ALT) dos veces superior al límite superior de los valores normales o una fosfatasa alcalina superior a 1,5 veces el límite superior de los valores normales en al menos dos ocasiones indican compromiso hepático.

En cuanto a los diagnósticos diferenciales, existen reacciones adversas cutáneas a medicamentos, como las erupciones exantemáticas por medicamentos, la pustulosis exantemática aguda generalizada y el complejo síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica (SJS/NET) ⁽³⁾; y algunas patologías linfoproliferativas, como linfomas, y entidades autoinmunes, como el lupus eritematoso cutáneo ⁽⁴⁾.

Por su farmacocinética favorable y excelente biodisponibilidad oral e intravenosa, su actividad contra bacterias grampositivas multiresistentes y su buena tolerancia, el linezolid es un medicamento usado con frecuencia. Sin embargo, un número creciente de posibles efectos adversos graves y reacciones, incluidas las anomalías neurológicas, hematológicas y metabólicas, ha sido reportado y causa preocupación por su uso ampliado en los últimos años ⁽⁵⁾. En los casos reportados previamente sobre esta entidad, la aparición del compromiso cutáneo se dio posterior a los siete días de la aplicación del medicamento, en consonancia con los hallazgos de nuestra paciente, quien presentó el *rash* seis días después del inicio del tratamiento. Llama la atención que, a diferencia de otros casos donde el *rash* y la eosinofilia fueron leves, con mayor compromiso renal (alcanzado valores de creatinina hasta de 16 mg/dL), el compromiso en nuestra paciente fue predominante cutáneo severo y con eosinofilia muy marcada de 11.660/ mm^3 .

No existen ensayos aleatorizados que evalúen los tratamientos para DRESS y se carece de pautas basadas

en la evidencia. Debido a la gran heterogeneidad de las manifestaciones clínicas de DRESS, el enfoque del tratamiento generalmente se basa en la gravedad de la afectación de la piel y los órganos. Los pacientes con erupción generalizada y síntomas sistémicos graves deben ser hospitalizados para evaluación y tratamiento. Es posible que se necesite soporte vital y monitorización en la unidad de cuidados intensivos (UCI) ⁽⁶⁾. Los pacientes con síntomas leves pueden ser manejados en forma ambulatoria con tratamiento sintomático y estrecha vigilancia clínica y de laboratorio para detectar una posible afectación de órganos.

El pilar fundamental del tratamiento es la identificación y posterior retiro del medicamento. Si es posible, debe evitarse la introducción de nuevos medicamentos, incluido el uso empírico de antibióticos ⁽⁷⁾. Dado que la reactividad cruzada entre los anticonvulsivos aromáticos está bien documentada, los pacientes con DRESS provocados por carbamazepina u otros anticonvulsivos aromáticos deben tratarse con agentes no aromáticos, como el ácido valproico o el topiramato.

En pacientes con enfermedad grave y compromiso pulmonar (disnea, radiografía de tórax anormal e hipoxemia) o renal (creatinina >1,5 veces el nivel basal y proteinuria o hematuria), se sugiere realizar manejo intrahospitalario, con glucocorticoides orales como terapia de primera línea. Se administra una dosis de moderada a alta (0,5 a 1 mg/kg por día) de prednisona o equivalentes

de prednisona hasta que se logra la mejoría clínica y la normalización de los parámetros de laboratorio y luego se reduce lentamente durante las siguientes ocho a 12 semanas, o más, para evitar recaídas. Un régimen alternativo es la metilprednisolona intravenosa (250 a 500 mg por día durante dos a cuatro días) seguida de prednisolona oral ⁽⁸⁾, como en el caso de nuestra paciente, quien recibió este último esquema terapéutico con evolución favorable. Dado que los glucocorticoides sistémicos pueden aumentar el riesgo de reactivación del citomegalovirus (CMV) e infecciones sistémicas, debe realizarse un control cuidadoso de las complicaciones infecciosas ⁽⁹⁾.

Para los paciente no respondedores, se han considerado otras opciones terapéuticas de segunda línea, como la ciclosporina y la inmunoglobulina intravenosa (IVIG), y otros agentes inmunosupresores, como el tofacitinib ⁽¹⁰⁾.

En conclusión, pese a que el linezolid es un fármaco usualmente bien tolerado, debemos recordar que puede cursar con complicaciones severas e incluso fatales y, por tanto, requiere que monitoricemos constantemente el compromiso hematológico, hepático y renal con o sin compromiso cutáneo durante el tratamiento de los pacientes bajo este régimen terapéutico, para lograr así una terapia oportuna y adecuada.

Puntos clave

- El síndrome DRESS debe ser considerado en los pacientes que presentan fiebre, dermatitis descamativa, eosinofilia y disfunción orgánica única o múltiple, cuando tienen exposición reciente a fármacos, principalmente a los que son considerados de alto riesgo.
 - Tener en cuenta todas las exposiciones a fármacos o la introducción reciente de medicamentos en el paciente hospitalizado, para detectar tempranamente los casos asociados al uso de fármacos que facilitan con menor frecuencia el desarrollo de esta entidad, como lo es el linezolid.
 - Los corticoides endovenosos y orales han demostrado efectividad en el tratamiento.
-

REFERENCIAS

1. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu C, Creamer D, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol.* 2013;169(5):1071-80. <https://doi.org/10.1111/bjd.12501>
2. 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. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.01.017>
3. Lee HY, Tay LK, Thirumoorthy T, Pang SM. Cutaneous adverse drug reactions in hospitalised patients. *Singapore Med J.* 2010;51(10):767-74.
4. Lee HY, Walsh S, Creamer D. Initial presentation of DRESS: often misdiagnosed as infections. *Arch Dermatol.* 2012;148(9):1085-7. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2012.1079>
5. Savard S, Desmeules S, Riopel J, Agharazii M. Linezolid-Associated Acute Interstitial Nephritis and Drug Rash With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(6):e17-e20. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.07.013>
6. Cabañas R, Ramírez E, Sendagorta E, Alamar E, Barranco R, Blanca-López N, et al. Spanish Guidelines for Diagnosis, Management, Treatment, and Prevention of DRESS Syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2020;30(4):229-53. <https://doi.org/10.18176/jiaci.0480>
7. Funck-Brentano E, Duong TA, Bouvresse S, Bagot M, Wolkenstein P, Roujeau JC, et al. Therapeutic management of DRESS: a retrospective study of 38 cases. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(2):246-52. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2014.10.032>
8. Descamps V, Ben Saïd B, Sassolas B, Truchetet F, Avenel-Audran M, Girardin P, et al. [Management of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)]. *Ann Dermatol Venereol.* 2010;137(11):703-8. <https://doi.org/10.1016/j.ann-der.2010.04.024>
9. Roujeau JC, Haddad C, Paulmann M, Mockenhaupt M. Management of nonimmediate hypersensitivity reactions to drugs. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2014;34(3):473-87. <https://doi.org/10.1016/j.iac.2014.04.012>
10. King B, Lee AI, Choi J. Treatment of hypereosinophilic syndrome with cutaneous involvement with the JAK inhibitors tofacitinib and ruxolitinib. *J Invest Dermatol.* 2017;137(4):951-4. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.10.044>