

# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"DR. BERNARDO SEPÚLVEDA GUTIÉRREZ"**

**INCIDENCIA DEL SÍNDROME DE HIPERSENSIBILIDAD EN EL  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MÉDICO  
NACIONAL SIGLO XXI IMSS"**

## **TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALIDAD EN:**

**ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**

**P R E S E N T A:**

**DR. JULIO CESAR PONCE BARRERA**

**ASESORA:**

**DRA NORA HILDA SEGURA MÉNDEZ**

**CO- ASESOR:**

**DR. EDMUNDO VELAZQUEZ GONZALEZ**

**MÉXICO, D.F.**

**FEBRERO 2010**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES  
"Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez"**

**INCIDENCIA DEL SÍNDROME DE HIPERSENSIBILIDAD  
EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO  
MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI IMSS"**

## **TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE SUBESPECIALIDAD EN:**

**ALERGIA E INMUNOLOGÍA CLÍNICA**

**TESISTA:**

**DR. JULIO CESAR PONCE BARERA\***

**ASESORA:**

**DRA NORA HILDA SEGURA MÉNDEZ\*\***

**CO- ASESOR**

**DR. EDMUNDO VELAZQUEZ GONZALEZ\*\*\***

*\*Residente de 4to año de Alergia e Inmunología Clínica. Hospital de Especialidades  
"Dr. Bernardo Sepúlveda". Centro Médico Nacional Siglo XXI.*

*\*\* Médico Adscrito del Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda".  
Centro Médico Nacional Siglo XXI y Profesor Adjunto del Curso de Alergia e Inmunología Clínica.*

*\*\*\*Médico Adscrito del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI*

**MÉXICO, D.F.**

**AGOSTO 2009**

# AUTORIZACIÓN DE TESIS:

## COMITÉ:

3601

## FOLIO:

F-2009-3601-50

## REGISTRO:

R-2009-3601-30

---

### **Dra. Diana Ménez Díaz**

Jefe del Departamento de Educación en Salud  
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G" del Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

### **Dr. Víctor Manuel Almeida Arvízu**

Jefe del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica y Profesor Titular del Curso  
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G" del Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

### **Dra. Segura Méndez Nora Hilda**

Asesora de Tesis  
Médico Adscrito del Servicio de Alergia e Inmunología Clínica y Profesor Adjunto del Curso  
Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda G" del Centro Médico Nacional Siglo XXI

---

### **Dr. Edmundo Velázquez González**

Co-asesor de Tesis  
Médico Adscrito del Servicio de Dermatología Pediátrica  
Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI

# **A G R A D E C I M I E N T O S**

## **A mi familia**

Por el apoyo y sacrificios realizados desde hace tanto tiempo  
Yo no sería nada si no fuera por las oportunidades y amor que me han otorgado siempre  
Esta tesis es hecha por y para ustedes  
Con todo cariño para Ale, Nena, Llalla y Chely  
De todo corazón las quiero mucho

## **A mis profesores**

Por todas las enseñanzas que han hecho más fácil mi camino  
Agradeceré por siempre la infinita paciencia que han tenido ante mis errores  
Terminar mi residencia no hubiera sido posible sin ustedes  
Dr. Héctor Cobos Aguilar & Dr. José Luis Bañuelos  
Gracias por no dejarme caer en el abismo  
Dra. Nora Hilda Segura & Dr. Edmundo Velázquez González  
Gracias por enseñarme a seguir hacia adelante

## **A mis amigos**

Por todo aquellos momentos que llevare conmigo a cualquier lugar que vaya  
El camino que hemos recorrido también nos llevo al fondo de nuestros corazones  
Nada jamás podrá separarnos, ni la distancia ni el tiempo  
Ken y Jennifer gracias por estar siempre a mi lado  
Ha sido un honor compartir 2 años de nuestras vidas

## **INDICE:**

Titulo.....	1
Autorización.....	3
Agradecimientos.....	4
Índice.....	5
Resumen de la tesis.....	6
Antecedentes.....	7
Planteamiento del Problema.....	15
Justificación.....	15
Objetivo.....	15
Consideraciones Éticas.....	15
Material y Métodos.....	16
Resultados.....	17
Conclusiones.....	17
Casos Clínicos.....	18
Anexos.....	23
Bibliografía.....	24

## **RESUMEN DE LA TESIS:**

Incidencia del Síndrome de Hipersensibilidad en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI IMSS

### **ANTECEDENTES:**

Las reacciones adversas a fármacos se presentan en el 17-25%, de los pacientes sin importar la patología de fondo. El síndrome de hipersensibilidad a medicamentos es una reacción adversa idiosincrática, principalmente anticomiciales y sulfonamidas, su incidencia es de 1:1,000 ciclos de prescripción de medicamento hasta 1:10,000 y el riesgo es mayor en pacientes con antecedentes de infecciones virales. El cuadro clínico está caracterizado por exantema morbiliforme, fiebre y afección sistémica, y es el resultado de la acumulación de metabolitos intermedios tóxicos provocados por una falla enzimática hepática que activa al sistema inmunológico. El diagnóstico oportuno disminuye la mortalidad del trastorno al eliminar al agente agresor causal del trastorno.

### **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

En nuestro hospital es frecuente el uso de fármacos, que se asocian con la presencia de síndrome de hipersensibilidad a medicamentos, particularmente anticonvulsivante de primera generación como lo son la difenilhidantoína, carbamacepina y fenobarbital. Dado que su tasa de mortalidad puede llegar hasta el 10% de los casos, es necesario reconocer su existencia y proporcionar el tratamiento médico adecuado para reducir este riesgo. Existe escasa información sobre la frecuencia, del síndrome de hipersensibilidad en nuestro medio hospitalario.

### **OBJETIVO:**

Mostrar la incidencia de síndrome de hipersensibilidad a medicamentos en el hospital de especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

### **RESULTADOS:**

En el hospital de especialidades se detectaron 5 casos de pacientes con síndrome de hipersensibilidad de abril 2008 a marzo 2009, durante ese lapso fueron ingresados al hospital 15,345 pacientes de distintas patologías. Los fármacos involucrados fueron: difenilhidantoína en dos casos, carbamacepina en un caso, ketorolaco en otro caso y trimetoprim/sulfametoxazol en el último caso.

### **CONCLUSIONES:**

Nuestros resultados muestran una incidencia de 1:3115 pacientes hospitalizados con una mortalidad del 20%, estos resultados concuerdan con los publicados por otros autores en la literatura médica en varias partes del mundo.

## **ANTECEDENTES:**

Las reacciones cutáneas por fármacos, que son llamadas indistintamente como toxicodermias, farmacodermias o dermatosis por medicamentos; se presentan con una amplia variedad de formas clínicas con mecanismos diversos y un espectro de severidad desde leve o imperceptible dermatosis hasta la fatalidad con compromiso de órganos internos. (1)

Las reacciones adversas a medicamentos ocurren diariamente en la práctica médica. La incidencia de reacciones adversas a medicamentos, se calcula en 15.1% de los pacientes que reciben tratamientos farmacológicos, y hasta el 0.32% pueden ser fatales. Los pacientes que se encuentran hospitalizados presentan mayor frecuencia de reacciones adversas a fármacos y esta se calcula entre 17% - 25% de los pacientes. Las reacciones adversas a medicamentos son definidas como cualquier efecto nocivo, indeseado o inesperado posterior a la ingesta de un medicamento a dosis habituales para la prevención, diagnóstico o tratamiento de cualquier patología en particular. (2)

Las reacciones adversas a fármacos se clasifican en: predecibles o tipo A, que se presentan en el 80% de los casos y las impredecibles o tipo B que se presentan en el 20% de los casos. (3)

Las reacciones predecibles o Tipo A:

- a).- Sobredosis: consiste en el efecto tóxico consecuente a la ingesta elevada del medicamento de manera inadvertida o en forma intencionadamente.
- b).- Efecto Colateral: debido a una interacción del medicamento con receptores biológicos no deseados provocando una reacción que conlleva molestia o morbilidad al paciente.
- c).- Efecto Secundario: es consecuencia del efecto deseado del medicamento en sitios anatómicos sanos donde produce trastornos patológicos y pueden o no agravar la enfermedad por el cual fue ingerido el medicamento.
- d).- Interacción Medicamentosa: aparece con la ingesta de 2 o más medicamentos que administrados en forma independiente son inocuos y que por compartir vías metabólicas de excreción o por compartir efectos farmacológicos similares o paradójicos provocan morbilidad en el paciente.

Las reacciones no predecibles o tipo B:

- a).- Intolerancia: aparece cuando la disminución del umbral del paciente a la toxicidad de cualquier medicamento a dosis habituales provoca síntomas indeseables.
- b).- Idiosincrática: es dependiente a alguna deficiencia enzimática que provoca la acumulación de metabolitos tóxicos en todo el organismo y estos a su vez interrumpen mecanismos celulares poniendo en riesgo la salud del paciente

c).- Pseudoalérgica: sucede cuando la respuesta inmunológica esta relacionada con la ingesta del medicamento y esto es debido a la activación de mecanismos efectores de defensa como son el sistema de complemento o la degranulación de basófilos sin producción de anticuerpos o activación específica del linfocito T.

d).- Alérgica: notable por la formación de anticuerpos o activación específica de linfocitos T ante la exposición a cualquier medicamento activando una respuesta inmunológica con los mecanismos efectores de defensa contra el propio paciente.

Tabla 1: Clasificación de las Reacciones Adversas a Medicamentos

<b>Reacción</b>	<b>Medicamento</b>	<b>Resultado</b>
<b>Predecibles</b>		
<i>Sobredosis</i>	Paracetamol	Necrosis Hepática
<i>Efecto Lateral</i>	Albuterol	Temblor
<i>Efecto Secundario</i>	Clindamicina	Colitis Pseudomembranosa
<i>Interacción Medicamentosa</i>	Terfenadina/Eritromicina	Torsade de Pointes
<b>Impredecibles</b>		
<i>Intolerancia</i>	Aspirina	Tinnitus
<i>Idiosincrática</i>	Cloroquina	Anemia Hemolítica en pacientes con déficit G6PD
<i>Alérgica</i>	Penicilina	Anafilaxia
<i>Pseudoalérgica</i>	Medio de Contraste	Reacción Anafilactoide

Se han descrito diversos mecanismos inmunológicos, implicados en la respuesta alérgica a medicamentos y la primera descripción realizada fue la “teoría del hapteno” y consiste en la unión del medicamento con alguna proteína acarreadora que unidos por un enlace no covalente logran activar una respuesta inmunológica con producción de anticuerpos; sin embargo en la última década con el avance de las técnicas de estudio de la respuesta inmunológica, se ha descubierto que ciertos medicamentos que pueden interactuar con el receptor del linfocito T desconociendo patrones propios del Complejo Principal de Histocompatibilidad y activando una respuesta de citólisis celular autoinmune con liberación de citocinas inflamatorias con hipersensibilidad retardada aun cuando no se formaran anticuerpos dirigidos contra el medicamento precipitante del síndrome. En las reacciones cutáneas adversas más severas la sobre-expresión de apoptosis celular sucede por cuatro

vías diferentes: Fas con su Fas ligando, Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), apoptosis inducida por ligando TNF- $\alpha$  y Grancimas B. (4)

Los receptores de los linfocitos T tienen clara especificidad para distintos fármacos por lo que se ha propuesto la existencia de una interacción del medicamento directa con el receptor del linfocito T definiéndolo como "concepto p-i"; esto podría explicar la interacción con ciertos medicamentos inertes o sin metabolismo conocido incapaces de producir anticuerpos dirigidos hacia ellos y la expresión de hipersensibilidad retardada. (5)

La relación entre distintas infecciones virales y el desarrollo de erupciones cutáneas posteriores a ingesta de medicamentos es una situación clínica común, por ejemplo esta la aparición de exantema durante la infección por mononucleosis infecciosa al ingerir penicilinas o el riesgo incrementado que presenta el paciente con SIDA a presentar toxicodermias más severas. (6)

Existen diversos factores que intervienen la expresión clínica de una respuesta adversa a los medicamentos. (7)

- a) Estructura química de la molécula del medicamento.
- b) Factores genéticos que incluyen polimorfismo en genes que codifican enzimas para metabolizar medicamentos y determinan la respuesta inmune.
- c) Factores ambientales como son el estrés, infecciones concomitantes, polución, etc.
- d) La vía de administración del medicamento determinando el tipo de exposición.

Tabla 2: Tipos de Reacciones Alérgicas a Medicamentos

<b>Tipo</b>	<b>Ejemplo</b>
Reacción Tipo I (mediada IgE)	Anafilaxia por $\beta$ -lactámico
Reacción Tipo II (citotóxica)	Anemia Hemolítica por Penicilina
Reacción Tipo III (inmunocomplejos)	Enfermedad del Suero por Globulina Anti-Timocito
Reacción Tipo IV (retardada)	Dermatitis por Contacto debido a Antihistamínicos Tópicos
Activación de Linfocito T	Exantema Morbiliforme por Sulfonamidas
Apoptosis inducida por FAS ligando	Síndrome de Stevens-Johnson Necrosis Epidérmica Tóxica
Otras (mal definidas)	Síndrome de Hipersensibilidad

El síndrome de hipersensibilidad a medicamentos está caracterizado por la presencia de: fiebre, erupción cutánea y afección a órganos internos, también es conocido por nombre de exantema por drogas con eosinofilia y síntomas sistémicos, referido con frecuencia como síndrome de DRESS. (8)

La incidencia del síndrome de hipersensibilidad ha sido estimada entre 1 a 1000 y 1 en 10,000 ciclos de exposición a medicamentos de riesgo, sin embargo la verdadera incidencia es desconocida debido a su presentación variable y su reporte inexacto. La tasa de mortalidad ronda alrededor del 10% de los afectados. No hay diferencias de incidencia o mortalidad entre grupos de edad, sexo, etnia o trastornos secundarios. (9)

El síndrome de hipersensibilidad fué descrito a finales de la década de 1930 poco después de la introducción a la práctica clínica de las sulfonamidas antimicrobianas y fenitoina para el manejo de la epilepsia. Estos reportes notificaban la relación de la ingesta de estos medicamentos y la aparición de fiebre, denominándolo: "Fiebre Medicamentosa". (10)

En 1949, Smith & Lowe realizan otro reporte sugestivo del síndrome de hipersensibilidad, ellos señalan la presencia de síntomas clínicos similares a la mononucleosis infecciosa (fiebre, exantema y adenopatías) posterior a la ingesta de dapsona en pacientes que recibían tratamiento para la enfermedad de Hansen en Nigeria. (10)

En 1959, Salztein publica una serie de casos de síndrome de hipersensibilidad, a los cuales agrega información sobre los resultados de biopsias en ganglios linfáticos afectados durante la evolución del trastorno y refiere que los datos histológicos encontrados son similares a los encontrados en el linfoma maligno. Por lo que acuñe el término: "Pseudo-Linfoma inducido por Drogas" (11)

En 1996 Bocquet y colaboradores publican una nueva serie de casos de síndrome de hipersensibilidad y clasifican los datos clínicos de estos pacientes, estableciendo los criterios clínicos de esta patología. Señalan que tienen mayor relevancia clínica: la presencia de exantema, las alteraciones hematológicas y el compromiso sistémico. Describen la presencia de Adenopatías, Hepatitis, Neumonitis, Carditis y Nefritis. Este autor además define la enfermedad con el acrónimo DRESS que en inglés significa: Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms. (11)

La fisiopatología y conocimiento del síndrome de hipersensibilidad es poco conocida, entre otros factores por su baja incidencia, la omisión frecuente del diagnóstico oportuno y la falta de acceso a equipo de investigación inmunológica, en muchas partes del mundo. (12)

Respecto a su fisiopatología, la hipótesis previa del síndrome de hipersensibilidad, sugería la mediación del sistema inmunológico celular por la presencia de linfocitos T activadas en conjuntos con el complejo principal de histocompatibilidad y estos activar mecanismos humorales por presencia de CD40 y CD40 ligando y explicar la presencia de anticuerpos IgG.

Actualmente la teoría fisiopatología más aceptada, respecto al síndrome de hipersensibilidad, esta relacionada al metabolismo y la detoxificación del fármaco por N-acetilación y N-hidroxilación (por la vía del citocromo p450), por lo que la cantidad de medicamento ingerido y numero de días durante los cuales el paciente ha estado en contacto con el fármaco. (13)

Ambas variables determinarían la cantidad de metabolitos intermedios presentes en el medio extracelular y aumentando las posibilidades de interactuar con el sistema inmunológico al intervenir en los procesos de homeostasis inhibitoria y de tolerancia. En últimos reportes se ha encontrado la asociación de exposición al virus herpes tipo 6 y la aparición de síndrome de hipersensibilidad en pacientes susceptibles. (14)

El síndrome de hipersensibilidad se cataloga como un trastorno eosinofílico extrínseco de los linfocitos T. (15)

La histología de la biopsia de piel de los pacientes con síndrome de hipersensibilidad, muestra la presencia de infiltrados linfocitarios densos, superficiales y afección perivascular en la dermis papilar; en casos de mayor severidad existen los mismos infiltrados en la epidermis. Se acompaña de edema y presencia de eosinofilos y linfocitos atípicos dispuestos en banda similitud macroscópica a la micosis fungoide. (16)

Los ganglios linfáticos, de los pacientes con síndrome de hipersensibilidad, expresan 2 patrones celulares distintos: la hiperplasia linfoide benigna y la infestación de células atípicas, plasmocitos, histiocitos y eosinófilos con aéreas de necrosis, edema y mitosis elevada. No se encuentran células de Reed-Stemberg. (17)

El síndrome de hipersensibilidad, usualmente ocurre entre 3 semanas – 3 meses después de iniciar la terapéutica con medicamentos llamados de riesgo, como por ejemplo: anticomiciales aromáticos y sulfonamidas. La reactividad cruzada entre estos fármacos ha sido reportada constantemente y eso se explica debido al metabolismo similar que tienen difenilhidantoína, fenobarbital y carbamacepina, al tener presente en su estructura molecular un anillo aromático, y son hidroxiladas por el mismo conjunto de enzimas hepáticas; por lo cual confirma la teoría de que los metabolitos intermedios son los agentes etiológicos del síndrome de hipersensibilidad. (18)

Tabla 3: Medicamentos Asociados al Síndrome de Hipersensibilidad

Carbamacepina (19)	Quinina/Tiamina (24)	Vancomicina (29)
Difenilhidantoína (20)	Sulfazalazina (25)	Nitrofurantoína (30)
Fenobarbital (21)	Celecoxib (26)	Lamotrigina (31)
Aspirina (22)	Hidroxicloroquina (27)	Neviparina (32)
Alopurinol (23)	Esomeprazol (28)	Homeopatía (33)

La respuesta cutánea retardada a medicamentos se considera cuando es mayor a 2 semanas después de haber iniciado la ingesta del medicamento; en el síndrome de hipersensibilidad cuando se inician los síntomas ha pasado este periodo de tiempo, por lo tanto se puede considerar así. Los síntomas clínicos son similares a los que presentan en el exantema morbiliforme o la toxicidad hepática por sobredosis. (34)

El síndrome de hipersensibilidad a fármacos, inicia con la presencia súbita e inexplicable de fiebre ondulante sin predominio horario que se acompaña de la aparición del exantema. Los rangos de temperatura pueden encontrarse entre los rangos de 38° y 40° siendo muy habitual sospechar por la existencia de algún proceso infeccioso oculto. Es muy importante hacer hincapié en que los picos febriles pueden persistir incluso por semanas después de suspender la ingesta de medicamento. (35)

El exantema que se presenta en el síndrome de hipersensibilidad, consta de dos fases muy contrastantes: durante la primera fase se expresa como un exantema morbiliforme, que puede persistir o cambiar a una expresión maculopapular, en ambas fases suele ser muy pruriginoso. (36)

La topografía de las lesiones en el síndrome de hipersensibilidad inicia con un patrón centrípeto localizado en cara y cuello, que poco después se disemina a tronco y extremidades y después presentan una fase generalizada. Es muy común que el paciente presente edema facial o en cuello estadios tempranos sin embargo no siempre se presenta. (37)

La severidad del exantema puede generar una dermatitis exfoliativa o incluso simular una eritrodermia. Una característica fundamental del síndrome de hipersensibilidad es la ausencia de daño a mucosas, lo que nos permite diferenciar del Síndrome de Stevens-Johnson y la Necrolisis Epidérmica Tóxica. (37)

La linfadenopatía presente suele ser discreta y de complicada propeuéutica en pacientes obesos; el sitio de localización más común es en la región cervical, sin embargo la linfadenopatía es generalizada y puede encontrarse en cualquier cadena ganglionar del paciente. Cuando mayor es la diseminación de la linfadenopatía, habrá mayores posibilidades de encontrar hepatomegalia severa. La presencia de este dato clínico sugiere un estadio más avanzado del trastorno y un consecuente mayor riesgo de mortalidad. (38)

Los pacientes pueden desarrollar además distintos síntomas sistémicos, los distintos órganos de choque (hígado, corazón, pulmón, riñón o médula ósea). La afección a un órgano en particular esta ligeramente relacionado con el medicamento causal del trastorno, por ejemplo la presencia de falla renal aguda provocada por alopurinol y hepatitis fulminante debido dapsona y difenilhidantoína. Sin embargo esta regla no esta siempre presente, dado que otros medicamentos pueden provocar este espectro clínico en particular y estos medicamentos dan otras manifestaciones de afección sistémica sin involucrar al órgano relacionado. (39)

La presencia de síndrome de hipersensibilidad, asociado a cualquiera de los medicamentos de riesgo se asocia con la presencia de; neumonitis, trombosis de las arterias coronarias, tiroiditis, rabdomiolisis, encefalitis, secreción inapropiada de hormona antidiurética y diabetes mellitus. (40)

En Japón y países de la región asia-pacífico se utilizan criterios clínicos diferentes para el diagnóstico, la diferencia radica en que los criterios japoneses requieren el diagnóstico serológico de la infección de herpes tipo 6, que requiere mayor infraestructura y uso de recurso, lo que dificulta su uso. (41)

Tabla 4: Criterios Diagnósticos del Síndrome de Hipersensibilidad

1. Exantema Morbiliforme que aparece 3 semanas después de comenzar la ingesta de medicamento sospechoso
2. Linfadenopatía
3. Fiebre (mayor a 38°)
4. Leucocitosis (>10x10 <sup>9</sup> /L) a) Linfocitosis Atípica b) Eosinofilia
5. Hepatitis (ALT >100 U/L)
6. Infección por virus de herpes tipo 6

Los países del hemisferio occidental utilizan los criterios publicados por Boquet, aunque sin la realización de un consenso internacional al respecto, por tal motivo, actualmente existe controversia acerca de la validación de los mismos estos criterios proporcionan mayor relevancia a la afectación sistémica del síndrome de hipersensibilidad. (42)

Tabla 5: Criterios Diagnóstico de Bocquet para el Síndrome de Hipersensibilidad

1. Presencia de Erupción Cutánea
2. Anormalidades Hematológicas a) Eosinofilia >1,500 cel x mm <sup>3</sup> b) Presencia de Linfocitosis Sistémica
3. Compromiso Sistémico a) Adenopatías >2 cms diámetro indoloras b) Hepatitis con Trasaminasemia (doble de la normal) c) Nefritis Intersticial d) Neumonitis Intersticial e) Carditis

El tratamiento médico del síndrome de hipersensibilidad consiste en el retiro inmediato del medicamento causal y el uso de corticoesteroide sistémico. No existe hasta el momento una dosis estandarizada del esteroide que se pueda utilizar. La Inmunoglobulina intravenosa ha sido utilizada como terapia adyuvante en pacientes con necrolisis epidérmica toxica por medio del bloqueo del receptor del linfocito T, por lo que se postula que podría ser útil su administración en pacientes con síndrome de hipersensibilidad (42)

Los anticonvulsivantes son medicamentos que necesariamente tienen que administrarse en muchos pacientes por morbilidad neurológica diversa. Por lo tanto el cambio de medicamento debe realizarse basado en el tipo de medicamento causal dado que utilizar uno del mismo tipo puede agravar el trastorno.

**PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:**

El síndrome de hipersensibilidad es un trastorno de elevada mortalidad cuya incidencia, desconocemos en nuestro hospital. Dado que somos un hospital de concentración que no es diagnosticado oportunamente debido a la falta de pericia diagnóstica del clínico; en el hospital de especialidades los medicamentos de riesgo se utilizan constantemente debido a distintas enfermedades complejas. Existe escasa información sobre la frecuencia del síndrome de hipersensibilidad en México. No existen estudios previos que reporten la existencia en el sistema de seguridad social de nuestro país.

**JUSTIFICACION:**

El conocimiento sobre la presencia del síndrome de hipersensibilidad, la enfermedad en nuestro medio hospitalario ayudara a elaborar un diagnostico precoz, tratamiento médico oportuno y reducir la mortalidad en estos pacientes. Por parte de los clínicos que exponen a los pacientes a drogas de riesgo y mejorar el pronóstico en el paciente ahondando en el impacto sistémico que provoca el retardo de la terapéutica eficaz.

**OBJETIVOS:**

1. Conocer la incidencia del síndrome de hipersensibilidad en los pacientes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI durante el lapso comprendido entre abril de 2008 a marzo 2009.
2. Identificar cuales son los medicamentos que más provocan síndrome de hipersensibilidad en nuestro medio hospitalario de los mismos casos.
3. Establecer la mortalidad del síndrome de hipersensibilidad en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Siglo XXI

#### **CONSIDERACIONES ETICAS:**

El estudio no implicó ningún riesgo sobre el paciente, dado que solo consiste en la recolección de información manteniendo la confidencialidad de su identidad; se puso a consideración del grupo de ética del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI el cual no encontró intervención invasiva hacia los pacientes.

## **MATERIAL Y METODOS:**

### **1. Diseño del Estudio:**

Es un estudio descriptivo, transversal y observacional.

### **2. Universo de Trabajo:**

Toda la población derecho habiente al Instituto Mexicano del Seguro Social de la delegación sur del Distrito Federal y zonas de referencia del sur de México que se ingresaron a internamiento en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI; el tiempo de recolección de la muestra fue será de marzo de 2008 a febrero 2009. La recolección de datos fue en forma prospectiva.

### **3. Selección de la muestra:**

a) Pacientes del Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI IMSS

b) Criterios de Inclusión:

1. Pacientes con exposición al fármaco sospechoso más de 2 semanas al inicio de los síntomas compatibles con síndrome de hipersensibilidad
2. Pacientes mayores de 16 años a cualquier edad
3. Pacientes diagnosticados por el servicio de Alergia e Inmunología Clínica del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI

c) Criterios de no Inclusión:

1. Pacientes con enfermedad febril exantemática viral o que no correspondan a síndrome de hipersensibilidad por diferencial

d) Criterios de Exclusión

1. Pacientes que no cumplieron los criterios diagnósticos establecidos

### **4. Definición de Variable:**

a) Conceptual: El síndrome de hipersensibilidad es un trastorno que consiste en la alteración del sistema inmunológico provocada por la ingesta de medicamentos con afección sistémica y sus manifestaciones clínicas son fiebre, exantema y alteraciones hematológicas junto a implicación a un órgano interno.

b) Operacional: El diagnóstico del síndrome de hipersensibilidad se realizó con datos clínicos y de laboratorio siguiendo los criterios clínicos propuestos por Bocquet.

### **5. Procedimiento:**

Participaron en el estudio pacientes ingresados a este hospital y que se les solicitó valoración por el servicio de Alergia e Inmunología Clínica, debido a cualquier reacción adversa a medicamentos y se recopilaron los datos de los pacientes cuyo diagnóstico sea compatible con el Síndrome de Hipersensibilidad. A estos pacientes se les llevó seguimiento de sus parámetros vitales y de laboratorio junto a su respuesta terapéutica hasta el momento de su egreso del hospital

## RESULTADOS

Se detectaron 5 casos clínicos que cumplieron los criterios clínicos establecido por Bocquet, en el periodo contemplado de abril 2008 a marzo 2009; durante este intervalo de tiempo se ingresaron a nuestro hospital un total de 13,475 pacientes, todos ellos adultos sin enfermedad tumoral o cardiológica principal debido a la distribución organizacional del Centro Médico Nacional Siglo XXI, a todos ellos se les dio seguimiento hasta el momento de su egreso.

El rango de edad de los pacientes fue de 20 a 60 años, con una proporción de mujeres – hombres de 4:1. Los pacientes estaban a cargo cada uno de ellos de un servicio diferente: Urología, Hematología y Neurocirugía en 3 de los casos y los 2 restantes llegaron a este hospital para valoración mientras eran tratados en otros hospitales de sus morbilidades y fueron ingresados a cargo de nuestro servicio para cumplir con su seguimiento.

Los medicamentos implicados fueron cuatro: en dos de los casos el agente causal fue difenilhidantoína que era utilizado como profilaxis de crisis convulsivas y en el tercer caso aunque presentaba el mismo problema convulsivo, la paciente tenía prescripción de carbamacepina. Los otros dos casos restantes, en el primero el agente causal fue la ingesta de trimetoprim/sulfametoxazol y en el ultimo paciente el medicamento inculpado fue el ketorolaco. Todos estos medicamentos están reportados en la literatura como causales de síndrome de hipersensibilidad.

A todos los pacientes se les suspendió el fármaco etiológico desde el momento de diagnóstico y se les limitó al máximo posible la ingesta de medicamentos que no podían en riesgo la vida del paciente. Todos ellos recibieron un ciclo de esteroide oral por una semana a dosis de 1 mg/kg/día y se mantuvieron hospitalizados para vigilancia.

De los cinco pacientes, cuatro fueron dados de alta por mejoría y ocurrió solo una defunción, la cual fue provocada por complicaciones relacionadas a insuficiencia cardíaca que se descompensó debido a un aumento exagerado de células linfoblásticas aumentado la viscosidad de la sangre y requiriendo mayor inotropismo cardiaco.

La incidencia del síndrome de hipersensibilidad en el hospital de especialidades fue de 1:3115 con una mortalidad del 20%

## **CONCLUSIONES**

Estos resultados son acordes a los publicados en la literatura médica comparados a otros autores en distantes partes del mundo; por lo que podemos concluir que la enfermedad se comporta de la misma manera en nuestro medio hospitalario, sin importar la idiosincrasia de la población derecho habiente. El diagnóstico oportuno ayudará a disminuir la mortalidad y evitar el sub-registro de la misma.

## **CASO CLINICO 1:**

Femenino de 60 años

Medicamento Implicado: Trimetoprim/Sulfametoxazol

Tiempo de Ingesta: 3 semanas

Toxicomanías: Negadas

Antecedentes Patológicos:

- Hipertensión Arterial Sistémica – 10 años evolución Tx. Metoprolol e Hidroclorotiazida
- Diabetes Mellitus tipo 2 – 2 años evolución Tx. Dieta Hipocalórica
- Gonartrosis Degenerativa – 8 años evolución Tx. AINE's diversos
- Alergia a Medios de Contraste, Anestésicos Locales y Metamizol

Evolución del Padecimiento:

Comienza con aparición de exantema localizado en miembros pélvicos y torácicos 3 semanas antes de su ingreso, se acompaña de prurito intenso sin ardor. No hay remisión con la ingesta de antihistamínico. Durante la última semana la dermatosis se diseminada a tronco y abdomen acompañándose de fiebre, ataque al estado general y no se observo implicación a mucosas.

Exploración Física al Ingreso:

Lesiones cutáneas consisten en maculas y placas eritematosas que no desaparecen a la digitopresión ubicadas en tronco, abdomen, espalda, extremidades superiores e inferiores. No se palparón adenomegalias o hepato-esplenomegalia. Neurológicamente sin limitaciones, Cardiorespiratorio sin compromiso fisiológico.

Laboratorio: Leucocitos 5480 cel/mm<sup>3</sup> Linfocitos 720 cel/mm<sup>3</sup> ALT – 49 AST – 57

Tratamiento:

- Privación del Trimetoprim/Sulfametoxazol
- Prednisona 50 mg/día por 1 semana

Resultado: Mejoría

## **CASO CLINICO 2:**

Femenino de 37 años

Medicamento Implicado: Carbamacepina

Tiempo de Ingesta: 6 semanas

Toxicomanías: Negadas

Antecedentes Patológicos:

- Traumatismo Craneocefálico – 2 meses antes de ingreso
- Crisis Convulsivas Tónico-Clónicas – 2 meses de evolución Tx. Carbamacepina
- Negó Atopias en ámbito personal o familiar en primer grado

Evolución del Padecimiento:

2 semanas de evolución con aparición de exantema pruriginoso con lesiones cutáneas en forma de roncha, edema generalizado y fiebre constante de 38°C con ataque al estado general. Refractaria al uso de analgésicos o antibióticos. Días previos a su ingreso presenta artralgias, anorexia y dificultad para la deambulacion.

Exploración Física al Ingreso:

Lesiones cutáneas que consisten en eritema generalizado de aspecto morbiliforme ubicado en cara, cuello, tronco, abdomen y extremidades con palpación de ganglios cervicales del lado derecho, presenta hepatalgia sin hepato-esplenomegalia. Cardiorespiratorio sin compromiso.

Laboratorio: Leucocitos 3,600 cel/mm<sup>3</sup> Linfocitos 2,140 cel/mm<sup>3</sup> AST 245 ALT 607

Tratamiento:

- Privación de Carbamacepina
- Prednisona 50 mg/día por una semana

Resolución: Mejoría

### **CASO CLINICO 3:**

Masculino de 20 años

Medicamento Implicado: Difenilhidantoína

Tiempo de Ingesta: 2 meses

Toxicomanías: Consumidor de Marihuana

Antecedentes Patológicos:

- Angioma Cavernoso – 5 años de evolución
- Negó Atopias en ámbito personal o familiar

Evolución del Padecimiento:

2 semanas de aparición de exantema maculopapular acompañado de prurito intenso y ataque al estado general. Durante la última semana con aparición de picos febriles sin horario con respuesta regular al uso de antipiréticos, no hubo patrón horario y no se encontraron focos infecciosos a pesar de búsqueda intencionada por cultivos y estudio radiológicos.

Exploración Física de Ingreso:

Lesiones cutáneas diseminadas a tronco, extremidades, espalda y cuello con base eritematosa de aspecto morbiliforme que desaparece a la digitopresión, cadenas ganglionares palpables de 1 cm en cuello, indoloras y aspecto nodular. Hepatomegalia de 5 cms debajo del reborde costal, ligero edema de extremidades inferiores que forma fóvea. Resto de la economía dentro de límites normales.

Laboratorio: Leuco 8,900    Eosinofilos 1,080    TP 21'11 seg

Tratamiento

- Retiro Inmediato de difenilhidantoína
- Prednisona 50 mg c/24 hrs x 7 días

Resolución: Mejoría

#### **CASO CLINICO 4:**

Femenino de 47 años

Medicamento Implicado: Ketorolaco

Tiempo de Ingesta: 6 semanas

Toxicomanías: Negadas

Antecedentes Patológicos:

- Hipertensión Arterial Sistémica – 7 años de evolución Tx. Enalapril y Verapamilo
- Cardiopatía Hipertensiva – 1 año de evolución Tx. Furosemida
- Insuficiencia Venosa Congestiva – 5 años de evolución Tx. Safenectomía
- Obesidad Morbida sin tratamiento ni orientación dietética
- Negó la presencia de atopias personales o familiares

Evolución del Padecimiento:

Comienza 10 días previos con la aparición de parches de eritema en cara que posteriormente se diseminan a tronco y extremidades sin presencia de prurito y acompañado de fiebre no cuantificada que no responde a antipirético, Recibió antihistamínico sin mejoría. Astenia y adinamia progresivas que fueron limitando las actividades diarias de la paciente.

Exploración Física de Ingreso:

Lesiones cutáneas que consiste en una dermatosis diseminada a cara, tronco, espalda y muslos caracterizada por la presencia de un exantema morbiliforme con base eritematosa que desaparece a la digitopresión. No hubo afección a mucosas. Hiperemia conjuntival, no se palparon cadenas ganglionares.. Muy difícil la palpación de hígado no fue posible determinar la presencia de hepato-esplenomegalia.

Laboratorio: Leucocitos 56,000 cel    Linfocitos 6,370 cel    AST 90    AST 85

Tratamiento

- Retiro Inmediato de diclofenaco
- Restricción de analgésicos no esteroideos
- Prednisona 50 mg c/24 hrs x 7 días

Resolución: Defunción (crisis leucemoide)

## **CASO CLINICO 5:**

Femenino de 32 años

Medicamento Implicado: Difenilhidantoína

Tiempo de Ingesta: 5 semanas

Toxicomanías: Negadas

Antecedentes Patológicos:

- Encefalopatía Anoxico-Isquémica – 2 meses evolución
- Litiasis Ureteral Severa – 6 meses evolución Tx. Butilioscina y Metamizol
- Negó la presencia de atopias personales o familiares

Evolución del Padecimiento:

10 días de evolución con fiebre mayor a 39° que cede por horas a la ingesta de antipiréticos sin encontrarse foco infeccioso aparente en 1 semana de múltiples estudios de laboratorio y gabinete. No hubo predominio horario. 3 días antes de valoración con aparición de exantema morbiliforme de cara, tronco, abdomen y extremidades, durante esos días la paciente se muestra con una mayor somnolencia y lenta respuesta a estímulos físicos o verbales

Exploración Física de Ingreso:

Dermatosis no infecciosa consistente en pápulas y vesículas sobre parches de eritema que desaparecen a la digitopresión, ubicadas en cuello, pecho y extremidades. No se palparon cadenas ganglionares ni hepato-esplenomegalia. No se observó afección a mucosas. Resto de los sistemas sin datos patológicos.

Laboratorio: Leucocitos 8,000 cel /mm<sup>3</sup> Eosinófilos 1,350 cel/mm<sup>3</sup> ALT 126

Tratamiento

- Retiro Inmediato de difenilhidantoína
- Prednisona 50 mg c/24 hrs x 7 días

Resolución: Mejoría

## ANEXOS:

Tabla 6: Cumplimiento de Criterios de Bocquet

	<b>Criterio 1</b>	<b>Criterio 2</b>	<b>Criterio 3</b>
<b>Paciente 1</b>	√	√	√
<b>Paciente 2</b>	√	√	√
<b>Paciente 3</b>	√	√	√
<b>Paciente 4</b>	√	√	√
<b>Paciente 5</b>	√	√	√

Tabla 7: Clasificación de los Anticonvulsivantes

Clásicos Aromáticos de 1º generación	Fenobarbital Difenilhidantoína Primidona Etosuxamida
Clásicos Aromáticos de 2º generación	Carbamacepina Benzodiazepinas Oxacarbamacepina
Nuevos Aromáticos	Lamotrigina Felbamato Zonisamida Tiagabina Topiramato Levetiracetam
Nuevos Aromáticos	Vigabatrina Gabapentina

## REFERENCIAS:

1. Estrella V et col. Síndrome de hipersensibilidad. *Rev Argent Dermatol* 2007; 88:46-54
2. Solensky, S. Drug Hypersensitivity. *Med Clin N Am* 2006; 90:233-260
3. Greenberg P.A. Drug Allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:S464-70
4. Riedel, M.A. & Casillas A.M. Adverse Drug Reactions: Types and Treatment Options. *Am Fam Physician* 2003; 68:1781-90
5. Roujeau, J-C. Immune Mechanisms in Drug Allergy. *Allergology International* 2006; 55:27-33
6. Chia, F. L. & Leong K. P. Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2007; 7:304-309
7. Demoly P. et col. Important Question in Allergy: 1 – Drug Allergy/Hypersensitivity. *Allergy* 2008; 63:616-169
8. Cervigón I. et col. Síndrome de DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) por sulfonamidas. *Med Cutan Iber Lat Am* 2006; 34(3): 120-126
9. Sanchez X, Merlano C & Cruz C.M. Síndrome de Hipersensibilidad a Medicamentos con Eosinofilia y Síntomas Sistémicos. *Rev Asoc Col Dermatol Vol 16 N°3 Septiembre 2008.*
10. Moreno M., Díaz M., Danczinger E & Kaminsky A. Síndrome de Hipersensibilidad. *Dermatología Peruana* 2004; Vol 174 N°1: 44 – 58
11. Trujillo J. & Romero H. Síndrome de DRESS por Anticonvulsivos Aromáticos. *Dermatología Ecuatoriana Vol 15 N°2 pag 50-53.*
12. Meth M.J. & Sperber K.E. Phenotypic Diversity in Delayed Drug Hypersensitivity. *The Mount Sinai Journal of Medicine Vol 73 N°5 September 2006 769-775*
13. Lynch T. & Price A. The Effect of Cytochrome P450 Metabolism on Drug Response, Interactions and Adverse Effects. *Am Fam Physician* 2007;76:391-6
14. Descamps V. et col. Association of Human Herpesvirus 6 Infection with Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Arch Dermatol.* 2001; 137: 301-304
15. Simon D & Simon HU. Eosinophilic Disorders. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:1291-300
16. 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 N Am* 29 (2009) 481-501
17. Martín R. et col. Síndrome de Hipersensibilidad Inducido por Fármacos. *Dermatología Venezolana Vol 46, N°1, 2008*
18. Sullivan J. The Drug Hypersensitivity Syndrome. *Arch Dermatol* 2001; Vol 137: 357-64
19. Ganeva M. Carbamazepine-Induced Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome: Report of Four Cases and Brief Review. *Inn J Dermatol* 47(8): 853-60
20. Krauss G. Conocimiento Actual sobre las Reacciones de Hipersensibilidad retardada a los Anticonvulsivos. *Epilepsy Current (ed esp)* 2006; 1:231-235
21. Allende Bandres M.A. et col. Síndrome de Hipersensibilidad Cruzado entre Antiepilépticos: A Propósito de un Caso. *Farm Hops (Madrid) Vol. 28 N°1 pp 56-58, 2004*

22. Kawakami T. et col. Drug-induced Hypersensitivity Syndrome: Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome Induced by Aspirin in Treatment of Kawasaki Disease. *J Am Acad Dermatol* 2009; 60:1 46-9
23. Markel A. Allopurinol and DRESS Syndrome. *j.amjmed*.2008.04.016
24. Graco M. DRESS Syndrome Related to Hexaquine (Quinine & Thiamine). *Ann Dermatol Venereol* 133(4): 354-8
25. De Aquino R.T. Sulfasalazine-Induced DRESS Syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms). *Sao Paulo Med J*; 126(4): 225-226
26. Lee J.H. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome Induced by Celecoxib. *J Korean Med Sci* 2008; 23(3): 521-5
27. Volpe A. Hydroxychloroquine-Induced DRESS Syndrome. *Clin Rheumatol*. 27(4): 537-9
28. Caboni S. Esomeprazole-Induced DRESS Syndrome. *Studies of Cross-Reactivity Among Proton-Pump Inhibitor Drugs*. 2007; 62(11): 1342-3
29. Vauthey L. Vancomycin-Induced DRESS Syndrome in a Female Patient. 2008; 82(2): 138-41
30. Velema M.S. DRESS Syndrome caused by Nitrofurantoin. *Neth J Med* 2009; 67(4): 147-9
31. Amante M.F. DRESS Syndrome and Fulminant Hepatic Failure Induced by Lamotrigine. *Ann Hepatol* 2009; 8(1): 75-7
32. Santos R. et col. Neviparine-Associated Rash with Eosinophilia and Systemic in a Child with Human Immunodeficiency Virus Infection. *Ped. Infect Dis J* 2007; 26: 1053-1056
33. DRESS Syndrome with Severe Pulmonary Involvement Following Oral Intake of a Homeopathic Drug. *Ann Dermatol* 2008; 135(2): 140-2
34. Schnyder B. Approach to the Patient with Drug Allergy. *Immunol Allergy Clin N Am* 29 (2009) 405-418
35. Knowles S. R. & Shear N.H. Recognition and Management of Severe Cutaneous Drug Reactions. *Dermatol Clin* 25 (2007) 245-253
36. Ben m'rad M. et col. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome. *Medicine* 2009;88:131-140
37. Eshki M et col. Twelve-Year Analysis of Severe Cases of Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms. *Arch Dermatol*. 2009;145(1):67-72
38. Nawaz F. & Wall B. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptomns (DRESS) Syndrome: Suspected Association with Titanium Bioprosthesis. *Am J Med Sci* 2007;334(3): 215-218
39. Berbegal J. et col. Síndrome de Hipersensibilidad al Alopurinol. Aportación de un Nuevo Caso y Revisión de la Literatura Española. *Med Clin (Barc)* 1994;102:178-180
40. Seth D., Kamat D & Montejo J. DRESS Syndrome: A Practical Approach for Primary Care Practitioners. *Clinical Pediatrics* Vol. 47 Number 9 November 2008 947-952
41. Shiohara T. Inaoka M. & Kano Y. Drug Hypersensitivity Syndrome: A Reaction Induced by a Complex Interplay Among Herperviruses and Antiviral and Antifrug Immune Responses. *Allergy International* 2006; 55:1-8
42. Mockenhaupt M. Severe Drug-Induced Skin Reactions: Clinical Pattern, Diagnostics and Therapy. *JDDG*; 2009 – 7:142-162