

# VA SER PITJOR EL REMEI QUE LA MALALTIA



**SJD**

**Sant Joan de Déu**  
Barcelona · Hospital

Mònica Sánchez Celma R3  
Ariadna Comes Escoda R4  
Hospital Sant Joan de Déu

# CAS CLÍNIC

Nen 16 anys (76 kg)



TUBERCULOSI PULMONAR (1 mes)



Rimstar<sup>®</sup> (Isoniazida, Rifampicina,  
Pirazinamida i Etambutol)



15 dies

Aftes bucats, febre,  
dolor abdominal i  
vòmits

# CAS CLÍNIC

**URGÈNCIES** (H. Referència)

ANALÍTICA → ↑ RFA, Hipertransaminassèmia, Eosinofilia

Amoxicil·lina-clavulànic — 24H — — — ➤ ECO i TAC abdominal

Pàpules eritematoses i pruriginoses  
Afectació mucosa oral

Hepatomegàlia  
Edema  
Adenopaties  
Líquid lliure  
Necrosis a nivell infrahepàtic

**CEFTRIAXONA + METRONIDAZOL**

**IRA**

**TRASLLAT A HSJD**

# CAS CLÍNIC

## UCI-P

IRA refractària a càrregues de volum i diurètics (creatinina 5,7 mg/dl, urea 72 mg/dl)



HEMODIÀLISI



Millora Fx renal

Afectació muco-cutània

Febre

Eosinofília

Afectació renal i hepàtica

**IC Dermatologia i Infecçioses**

**SÍNDROME DE DRESS  
PER  
ANTITUBERCULOSOS**

# SD. DRESS

INTRODUCCIÓ

ETIOPATOGENÈIA

CLÍNICA

DIAGNÒSTIC

TRACTAMENT

## ***“ Drug Reaction with Eosinofilia and Systemic Symptoms ”***

Reacció medicamentosa rara, potencialment mortal

Eosinofília  
Erupció cutànea  
Afectació orgànica  
Limfadenopaties

Incidència: 1/1000 -10.000 pacients

10-20% pacients hospitalitzats  
7% població general

**Reacció medicamentosa**

La freqüència varia segons el tipus de fàrmac i el sistema immunitari del pacient

# SD. DRESS

INTRODUCCIÓ

ETIOPATOGENÈIA

CLÍNICA

DIAGNÒSTIC

TRACTAMENT

REVIEW

THE AMERICAN  
JOURNAL of  
MEDICINE

## The DRESS Syndrome: A Literature Review

Patrice Cacoub, MD, PhD,<sup>a,b</sup> Philippe Musette, MD, PhD,<sup>c</sup> Vincent Descamps, MD, PhD,<sup>e,f</sup> Olivier Meyer, MD, PhD,<sup>g</sup>  
Chris Speirs, MD,<sup>h</sup> Laetitia Finzi, MD, PhD,<sup>i</sup> Jean Claude Roujeau, MD<sup>d</sup>

172 casos DRESS probable/definitiu

44 fàrmacs (Carbamazepina, alopurinol)

Edat mitja de 40 anys

Home > Dona

Aparició a les ≈4 setmanes d'haver rebut un nou tractament

**Table 3** Demographic, Clinical, and Treatment Characteristics Associated with DRESS

	n	%
Age (years)		
Mean ± SD (range)	40.7 ± 20.9 (0.1-84)	—
Sex		
Male	87/165	53
Female	78/165	47
Onset (weeks)*		
Mean ± SD (range)	3.9 ± 2.3 (0.5-16)	—
Skin rash	167/172	97
Maculopapular rash	101/167	60
Generalized erythematous rash	90/167	54
Facial edema	65/167	39
Internal organ involvement	151/172	88
Liver	142/151	94
Elevation of liver function tests	84/142	59
Hepatomegaly	17/142	12
Kidney	12/151	8
Lung	7/151	5
Central nervous system	3/151	2
Heart	3/151	2
Hypereosinophilia ( $>0.7 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ )	114/172	66
Eosinophils ( $10^9 \text{ L}^{-1}$ )		
Mean ± SD (range)	3.5 ± 4.1 (0.4-30)	—
Fever $>38.5^\circ\text{C}$	111/172	64
Lymphadenopathy	96/172	56
Atypical lymphocytes	47/172	27
HHV-6 infection		
Detection	70/172	41
Positive	56/70	80
Treatment		
Corticosteroids	134/172	78
Intravenous immunoglobulin	16/172	9

DRESS = Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptom; HHV-6 = human herpesvirus 6.

\*Time between the initiation of drug therapy and the occurrence of symptoms.

# SD. DRESS

INTRODUCCIÓ

**ETIOPATOGENÈIA**

CLÍNICA

DIAGNÒSTIC

TRACTAMENT

10-20% no es pot establir relació amb el medicament

**Antiepilèptics i Alopurinol,**

isoniazida, rifampicina, pirazinamida

## Frequently reported

Allopurinol

Carbamazepine

Lamotrigine

Phenytoin

Sulfasalazine

Vancomycin

Minocycline

Dapsone

Sulfamethoxazole

## Also reported

Phenindione

Fluindione

Beta-lactam antibiotics

Nevirapine

Olanzapine

Oxcarbazepine

Strontium ranelate

Telaprevir

Lenalidomide

# SD. DRESS

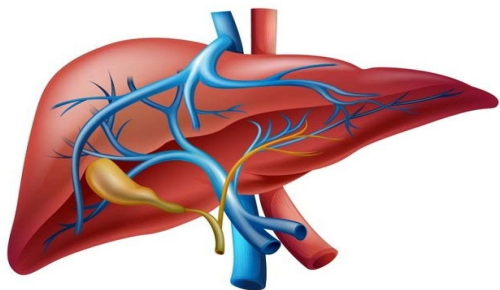
INTRODUCCIÓ

ETIOPATOGENÈIA

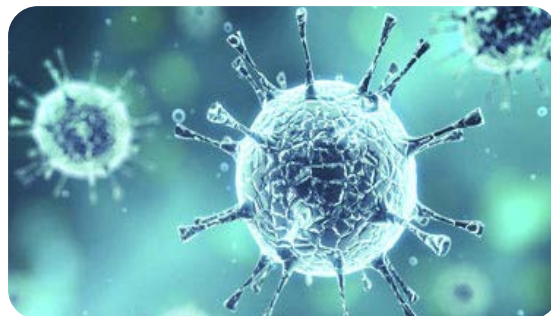
CLÍNICA

DIAGNÒSTIC

TRACTAMENT



**Metabòlits  
tòxics**



**Reactivació  
de virus**



**Mecanisme  
immunològic**

# SD. DRESS

INTRODUCCIÓ

ETIOPATOGENIA

CLÍNICA

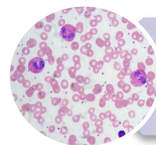
DIAGNÒSTIC

TRACTAMENT

2-6 setmanes



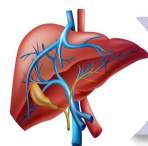
Febre



Eosinofilia



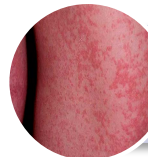
Malestar general



Afectació orgànica



Edema generalitzat



Erupció cutànea



Edema facial



Limfadenopatia

# SD. DRESS

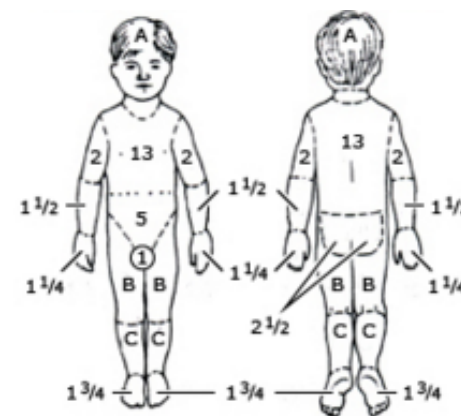
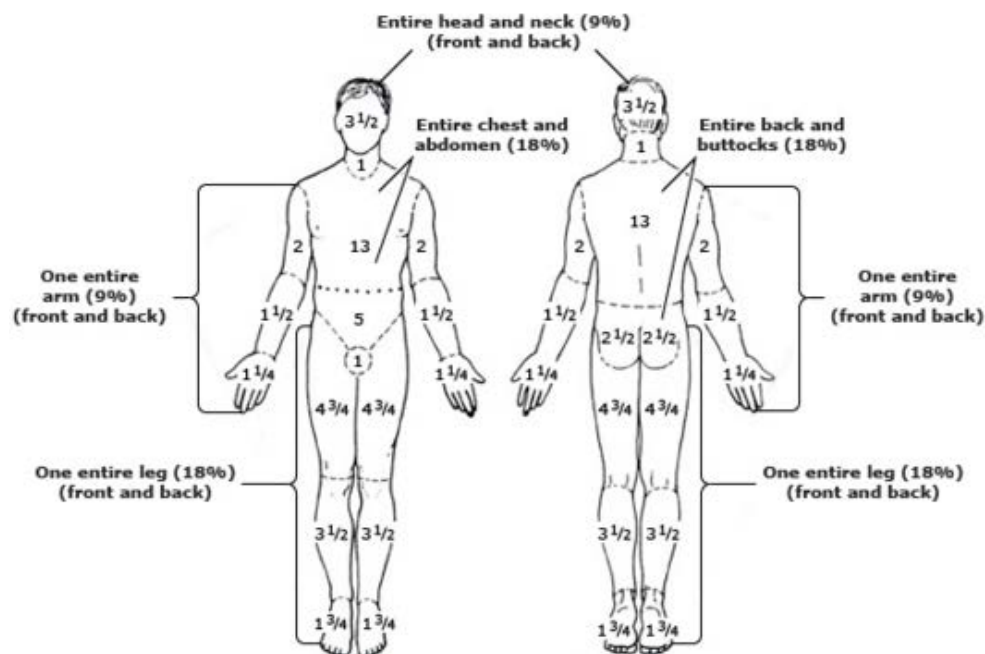
INTRODUCCIÓ

ETIOPATOGENIA

CLÍNICA

DIAGNÒSTIC

TRACTAMENT



Percentage based on age

	Birth to 1 yr	1 to 4 yr	5 to 9 yr	10 to 14 yr	15 yr	Adult
A. Head	19	17	13	11	9	7
B. Thigh	5.5	6.5	8	8.5	9	9.5
C. Leg	5	5	5.5	6	6.5	7

# SD. DRESS

INTRODUCCIÓ

ETIOPATOGENIA

CLÍNICA

DIAGNÒSTIC

TRACTAMENT

Fonamentalment Clínic. S'estableix segons Criteris RegiSCAR.

**Quan sospitar?** Pacient que ha rebut un nou fàrmac fa 2-6 setmanes i presenta:

→ *“European registry of severe cutaneous adverse reaction”*

Tabla 1. Criterios diagnósticos RegiSCAR para síndrome DRESS

Ítem	Presente	Ausente
Fiebre > 38,5 °C	0	-1
Adenopatías (> 1 cm)	1	0
Eosinofilia $\geq 700$ o $\geq 10\%$ / $\geq 1500$ o $\geq 20\%$ (leucopenia)	1	2
Linfocitos atípicos	1	0
Rash $\geq 50\%$ superficie corporal	1	0
Rash sugerente ( $\geq 2$ de edema facial, púrpura o descamación)	1	0
Biopsia de piel sugerente diagnóstico alternativo	-1	0
Compromiso de órganos internos: un órgano/2 o más	1	2
Duración de la enfermedad > 15 días	0	-2
Estudio de causa alternativa: ( $\geq 3$ realizados y negativos). Hemocultivos, ANA, virus hepatitis, micoplasma, clamidia	1	0

Puntaje total: < 2 excluye, 2-3 posible, 4-5 probable,  $\geq 6$  definitivo. Fuente: obtenido de Kardaun et al<sup>5</sup>.

# SD. DRESS



Recommended laboratory and imaging investigations in patients with suspected drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)

Confirmation of diagnosis	Exclusion of alternative diagnosis	Assessment of organ involvement
CBC with differential including research of atypical lymphocytes Inflammation markers Viral infection (PCR for HHV-6, HHV-7, CMV, EBV)	Blood cultures Antinuclear antibodies <i>Serology for viral hepatitis</i> <i>Lymph node biopsy</i>	<b>Minimal screening</b> Liver function test, creatinine, urinary protein and cells, pulse oximetry, creatine kinase, troponin, ECG <b>Additional investigations</b> Prothrombin time/INR <i>CT scan</i> <i>Sonography</i> <i>Endoscopy</i> <i>Biopsy</i>



In italics: secondary investigations based upon suspected organ involvement.

Síndrome Stevens-Johnson, Exantema pustulós agut generalitzat, Síndromes Hipereosinofílic, Limfoma cèl·lules T angioimmunoblàstic, Síndrome de Sézary, Lupus

# SD. DRESS



**RETIRADA IMMEDIATA** del fàrmac/s sospitós i iniciar mesures de suport.

**Sense afectació orgànica severa:**

Tractament simptomàtic de l'erupció cutània i pruits amb corticosteroides tòpics de potencia alta i antihistamínics.



Dipropionat de betametasona 0.05%

Propionat de clobetasol 0.05%,

Acetònid fluocinolona 0.2%

...

# SD. DRESS

INTRODUCCIÓ

ETIOPATOGENIA

CLÍNICA

DIAGNÒSTIC

TRACTAMENT

## Afectació orgànica severa:

Dany hepatocel·lular greu → Trasplantament hepàtic

Dany pulmonar o renal → corticoides: 0,5-2mg/kg/dia de prednisona o equivalents

## ALTERNATIVES:

- **Ciclosporina:** fàrmac de segona línia en pacients amb afectació orgànica que no responen o tenen contraindicats els corticoides. Evidència limitada.
- **Immunoglobulines IV:** Falta de evidència. Monoteràpia o associat a corticoides. Alguns pacients beneficiós, d'altres perjudicial.

*Ciclofosfamida, N-acetilcisteïna, hemodiàlisi...*

# SD. DRESS

INTRODUCCIÓ

ETIOPATOGENÈIA

CLÍNICA

DIAGNÒSTIC

TRACTAMENT

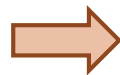
## Tractament del nostre pacient:

Afectació orgànica



Metilprednisolona IV 80 mg/dia  
(76 kg)

Afectació cutània



Dexclorfeniramina 5 mg/6h  
Dipropionat de betametasona 0.05%/12h

VEB+

**PERÒ... ARA QUÈ FEM AMB LA TUBERCULOSI?**



**CAL CONTINUAR EL TRACTAMENT!**

# TUBERCULOSI

PER QUÈ TRACTAR?

ETIOLOGIA

1ª LÍNIA

2ª LÍNIA

DECISIÓ FINAL

Causa de les +freqüents de morbi-mortalitat a nivell **mundial**

Sense tractament adequat → destrucció tissular + mort

Estratègia StopTB (OMS): 1 cas/milió d'habitants al 2050

Espanya (2014): 5.018 nous casos → 352 morts durant el tractament

## Tractament: **OBJECTIUS**

1. Curar al pacient
2. Evitar transmissió
3. Evitar recaigudes
4. Evitar resistències



# TUBERCULOSI

PER QUÈ TRACTAR?

ETIOLOGIA

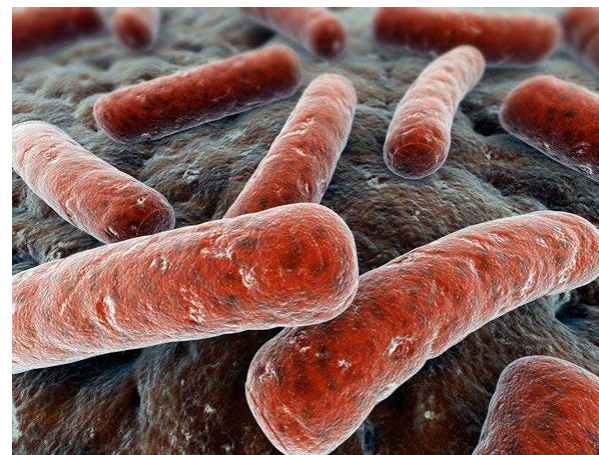
1ª LÍNIA

2ª LÍNIA

DECISIÓ FINAL

## Grup *Mycobacterium tuberculosis complex*:

- Bacils fins àcid-alcohol resistents
- Aerobis estrictes
- Intracel·lulars facultatius (macrosomes)
- Mecanismes d'escapament al S.Immunitari → 10% casos TBC latent
- Creixement molt lent (cultiu 12-20 dies) → NO esperar a cultiu!



# TUBERCULOSI

PER QUÈ TRACTAR?

ETIOLOGIA

1ª LÍNIA

2ª LÍNIA

DECISIÓ FINAL

## Grup *Mycobacterium tuberculosis complex*:

- Reservori humà (boví, caprí, oví)
- Disseminació aèria: Pacient bacil·lífer → gotes de Flügge (parlar, esternudar, tossir...)
  - 1 a 3 microorganismes/gota
  - mesuren < 5 micres
  - fins a 30' en suspensió



**Cal contacte estret i prolongat!**

**↑ incidència en zones urbanitzades**



# TUBERCULOSI

PER QUÈ TRACTAR?

ETIOLOGIA

1<sup>a</sup> LÍNIA

2<sup>a</sup> LÍNIA

DECISIÓ FINAL

## Esquema habitual

- Tractament intensiu (2 mesos x 4 fàrmacs): **Objectius 1 i 2** (organismes).

- Rifampicina (o rifabutina)
- Isoniazida (+ piridoxina)
- Pirazinamida
- Etambutol

Rimstar® (150, 150/5/400/275 mg)

**Dejú!**

- Fase de continuació (4 mesos x 2 fàrmacs): **Objectius 3 i 4** (piridoxina).

Administració diària (**ahora!**) > 3 dies/setmana

# TUBERCULOSI

PER QUÈ TRACTAR?

ETIOLOGIA

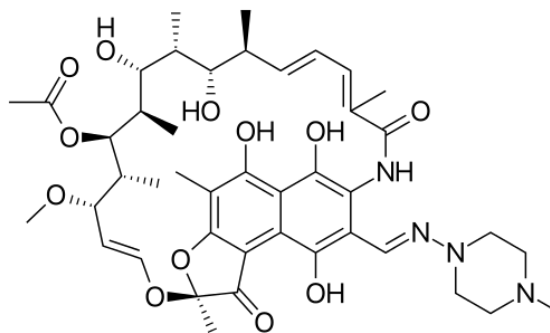
1<sup>a</sup> LÍNIA

2<sup>a</sup> LÍNIA

DECISIÓ FINAL

## Fàrmacs 1a línia

### Rifampicina



- Mecanisme: Inhibeix síntesi RNA (unió a subunitat  $\beta$  de la RNA polimerasa)
- Dosi: 10 mg/kg/dia (màx 600 mg)
- Principals EA: Hipertransaminassèmia, hiperbilirrubinèmia, rash, GI i coloració taronja-vermella de fluids corporals (lents de contacte!)
- Particularitats: **Interaccions**. Inductor potent glyc-P, CYP2A6, 2C19 i 3A4 (Moderat o dèbil d'altres)

# TUBERCULOSI

PER QUÈ TRACTAR?

ETIOLOGIA

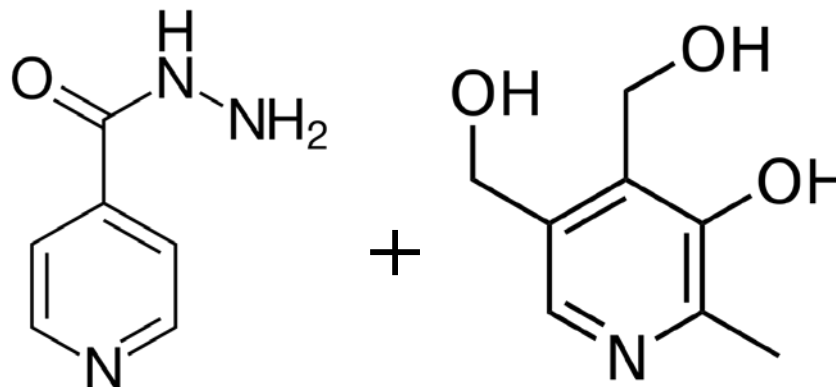
1<sup>a</sup> LÍNIA

2<sup>a</sup> LÍNIA

DECISIÓ FINAL

## Fàrmacs 1a línia

Isoniazida (+ piridoxina)



- Mecanisme: Bactericida intra i extracel·lular, inhibeix síntesi d'àcids micòlics (essencials per la paret cel·lular)
- Dosi: 5 mg/kg/dia (habitualment 300 mg)
- Principals EA: Hipertransaminassèmia i hepatitis (3 primers mesos), vasculitis, neurològics → **piridoxina**
- Particularitats: Monoteràpia només en tractament de TBC latent. Acetilació.

# TUBERCULOSI

PER QUÈ TRACTAR?

ETIOLOGIA

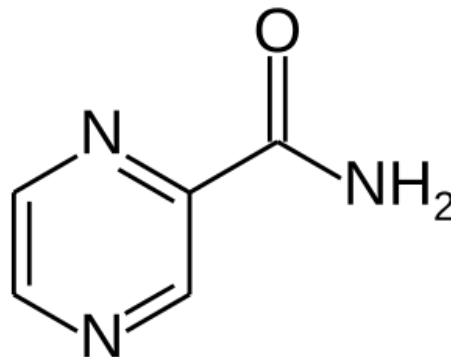
1<sup>a</sup> LÍNIA

2<sup>a</sup> LÍNIA

DECISIÓ FINAL

## Fàrmacs 1a línia

### Pirazinamida



- Mecanisme: Desconegut. Passa a àcid pirazinoic en bacteris sensibles (↓ pH)
- Dosi: segons rang de pes. Per aquest pacient: 2g/dia
- Principals EA: Hepatotoxicitat, malestar, GI, hiperuricèmia refractària a alopurinol (gota → 1% crisi gotosa: retirar), artràlgia i miàlgia.

# TUBERCULOSI

PER QUÈ TRACTAR?

ETIOLOGIA

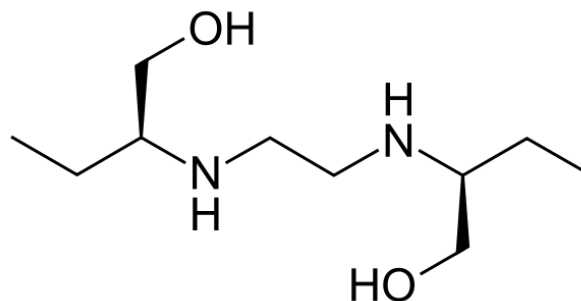
1<sup>a</sup> LÍNIA

2<sup>a</sup> LÍNIA

DECISIÓ FINAL

## Fàrmacs 1a línia

### Etambutol



- Mecanisme: Dificulta la síntesi de la paret cel·lular inhibint l'arabinosil transferasa
- Dosi: segons rang de pes. Per aquest pacient: 1600 mg/dia
- Principals EA: Neuritis retrobulbar reversible (reportats casos irreversibles!)
- Particularitats: Test agudeses visual i detecció de colors si tractament llarg. Separar administració de sals d'alumini 4h (Almax®...)

# TUBERCULOSI






PER QUÈ TRACTAR?

ETIOLOGIA

1<sup>a</sup> LÍNIA

2<sup>a</sup> LÍNIA

DECISIÓ FINAL

Drug	Adult dose* (normal renal function)	Adult dose: Patients with creatinine clearance <30 mL/min or patients on intermittent hemodialysis	Main and rare but serious adverse effects
Levofloxacin	750 to 1000 mg orally or IV once daily*	750 to 1000 mg orally or IV three times weekly	GI toxicity, CNS effects, rash, dysglycemia, tendonitis, tendon rupture, QT prolongation
Moxifloxacin 	400 mg orally or IV once daily (doses up to 800 mg once daily have been used)	No change	GI toxicity, CNS effects, rash, dysglycemia, tendonitis, tendon rupture, QT prolongation, hepatotoxicity
Amikacin <sup>Δ,Ω,§</sup>	15 mg/kg IM or IV once daily (usual maximum 1 g) adjusted according to serum concentrations	12 to 15 mg/kg/dose IM or IV two to three times weekly* adjusted according to serum concentrations	Ototoxicity, vestibular toxicity, nephrotoxicity, electrolyte disturbances, local pain with IM injection
Kanamycin <sup>Δ,Ω,§</sup>  No Comercialitzat	15 mg/kg IM or IV once daily (usual maximum 1 g) adjusted according to serum concentrations	12 to 15 mg/kg/dose IM or IV two to three times weekly* adjusted according to serum concentrations	Ototoxicity, vestibular toxicity, nephrotoxicity, electrolyte disturbances
Capreomycin <sup>Δ,Ω,§</sup>  Estranger	15 mg/kg IM or IV once daily (usual maximum 1 g) adjusted according to serum concentrations	12 to 15 mg/kg/dose IM or IV two to three times weekly* adjusted according to serum concentrations	Ototoxicity, vestibular toxicity, nephrotoxicity, electrolyte disturbances, local pain with IM injections
Streptomycin <sup>Δ,Ω,§</sup>	15 mg/kg IM or IV once daily (usual maximum 1 g) adjusted according to serum concentrations	12 to 15 mg/kg/dose IM or IV two to three times weekly*	Ototoxicity, vestibular toxicity, nephrotoxicity, electrolyte disturbances, local pain with IM injections
Ethionamide <sup>†,••,¶¶</sup>  Estranger	15 to 20 mg/kg orally (usually 500 to 750 mg per day) as a single daily dose or two divided doses (maximum 1 g per day)	No change; some suggest 250 to 500 mg/day	GI toxicity (antiemetic premedication is often helpful), hepatic toxicity, metallic taste, neurotoxicity including optic neuritis (administer with pyridoxine 100 mg per day), endocrine effects including hypothyroidism (treat with thyroid replacement)
Cycloserine <sup>†,••,ΔΔ</sup>  Estranger	10 to 15 mg/kg orally in two divided doses (usually 250 mg twice daily, maximum 500 mg twice daily) adjusted according to serum concentrations	250 mg orally once daily or 500 mg orally three times weekly adjusted according to serum concentrations	CNS toxicity (psychiatric symptoms, seizures usually occur at peak concentrations >35 mcg/mL but may occur in the normal therapeutic range), peripheral neuropathy, dermatologic effects include serious cutaneous hypersensitivity reactions. Administration of pyridoxine 50 mg (oral once per day) for every 250 mg of cycloserine may be useful in preventing or reducing neurotoxicity.
Linezolid <sup>••</sup>	600 mg orally or IV once daily	No change (toxic metabolites may accumulate)	Myelosuppression, GI toxicity, neuropathy (optic and peripheral); pyridoxine 50 to 100 mg per day may be useful in preventing or reducing peripheral neuropathy

# TUBERCULOSI

PER QUÈ TRACTAR?

ETIOLOGIA

1<sup>a</sup> LÍNIA

2<sup>a</sup> LÍNIA

DECISIÓ FINAL

## Tornant al nostre pacient...

A tenir en compte:

- Ingress dissabte a la tarda, la majoria de medicaments són estrangers
- No Servei Infeccioses
- IRA + diàlisi segons necessitat → Difícil establir pauta antibiòtica fixa

Recomanació: Utilitzar un mínim de 3 fàrmacs (4 en multi-R) → No multi-R



**LEVOFLOXACINO**

(ajustat per IR)

750 mg/48h

**ESTREPTOMICINA**

(menor nefrotoxicitat)

500 mg/72h

**LINEZOLID**

(no ajustat per IR)

**600 mg/12h**

# CAS CLÍNIC

## UCI-P

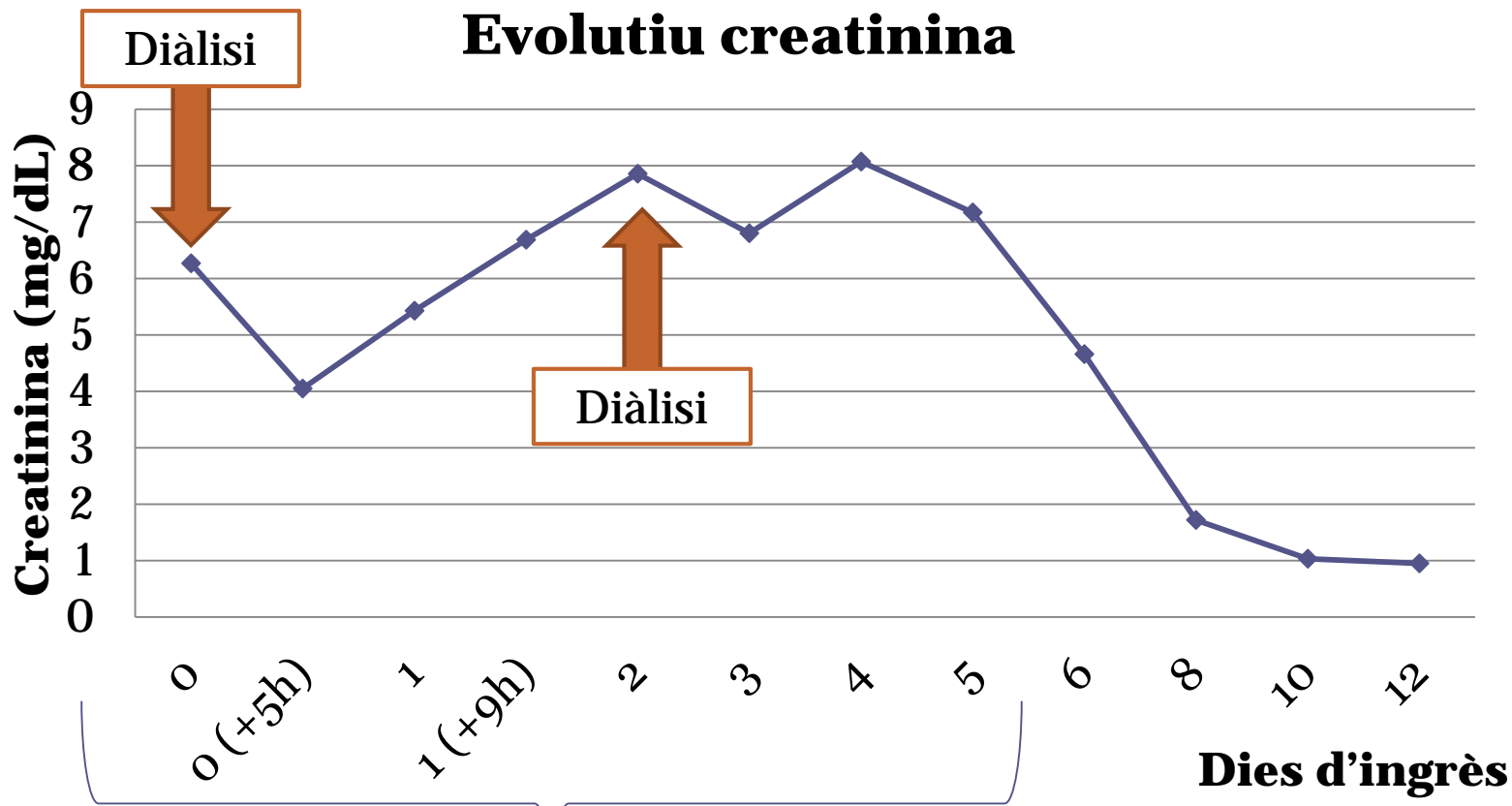
A/S: Insuficiència renal, hipertransaminassèmia i elevació enzims pancreàtics

Dia +2: Estable hemodinàmicament, requereix nova sessió HD. Servei Infeccioses interconsulta a grup de referents en TBC multi-R d'altres països sobre conducta a seguir. Mateixos antibiòtics de moment.

Dia +4: Estable HD. Tot i creatinina en augment, signes de millora en funció renal (diüresi): es decideix conducta expectant.

Recomanació del grup: quàdruple teràpia amb levofloxacino, linezolid, cicloserina i etionamida. Es tramita sol·licitud per Medicaments Estrangers.

Dia +5: Millora clínica i analítica. Es passen corticoides a via oral (80 mg prednisona) i dexclorfeniramina si precisa. Betametasona igual.

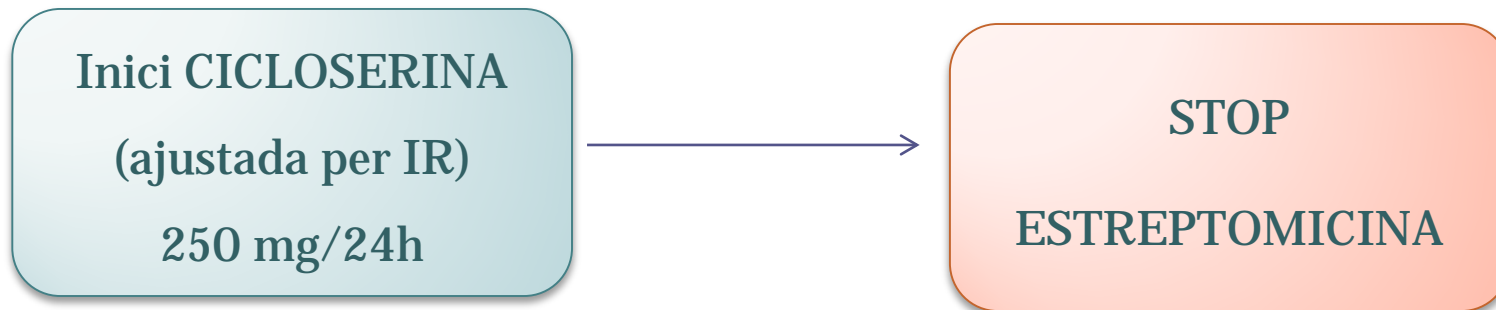


FG 9-15 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

# CAS CLÍNIC

## PLANTA

Dia +6: Continua millora clínica i analítica, tot i que refereix pruija.



Pendent d'iniciar etionamida quan estabilitat del pacient ho permeti.

Dia +8: FG  $\approx$  70 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>, es passa cicloserina i levofloxacino a dosis plenes i el linezolid a 600 mg/24h segons guies.

Dia +13: Inici etionamida 250 mg/dia + piridoxina (objectiu: 750 mg/dia). Canvi antihistamínic a via oral (hidroxicina).



# CAS CLÍNIC

**Dia +14:**

**ALTA**

**( Seguiment per CCEE)**

# CAS CLÍNIC

## Alta (CCEE)

Dia +17: F  
mg/12h.

Dia +24:

Efectes s

amida a 250

- 0 - 250).

gasos.

**Abril 2018:**

**Previst fi de tractament**

**GRACIAS**  
**ARIGATO**  
**SHUKURIA**  
**JUSPAXAR**  
**DANKSCHEEN**  
**TASHAKKUR ATU**  
**YAQHANYELAY**  
**CHALTU**  
**SNACHALHUYA**  
**NUHUN**  
**WABEEJA**  
**MAITEKA**  
**YUSPAGARATAM**  
**SUKSAMA**  
**EKHMET**  
**HUI**  
**ATTO**  
**ANIKIA**  
**SPASIBO**  
**DENKAUJA**  
**NEHACHALHYA**  
**UNALCHEESH**  
**GRAZIE**  
**MEHRBANI**  
**PALDIES**  
**MAKE**  
**SAINCO**  
**KOMAPSUMNIDA**  
**LAH**  
**GOZAIMASHITA**  
**AGUYJE**  
**FAKAAUE**  
**TINGKI**  
**BIYAN**  
**SHUKRIA**  
**HATUR**  
**GUR**  
**EROUJ**  
**SIKOMO**  
**MAKETAJ**  
**MINMONCHAR**  
**THANK**  
**YOU**  
**BOLZIN**  
**MERCI**